Aus dem sero-bakteriologischen Laboratorium der Universität Helsinki
Vorstand: Prof. Dr. Osw. Streng

Studien über das kulturelle und agglutinatorische Verhalten des Proteus vulgaris

unter besonderer Berücksichtigung der x-Stämme

Akademische Abhandlung

von

Elsa Ryti

Wird mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Helsinki (Finnland) am 12. Dezember um 12 Uhr mittags im juridischen Auditorium zur öffentlichen Verteidigung vorgelegt

---

HELSINKI 1923

HELSINKI 1923
BUCHDRUCKEREI A.-G. SANA

Vorwort.

Beim Erscheinen der vorliegenden Studie ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Professor Dr. Osw. Streng, der mich bei meiner Arbeit mit unermüdlicher Bereitwilligkeit angeleitet und mir die Behandlung des Materials durch wertvolle Winke und Ratschläge erleichtert hat, meinen aufrichtigen und tiefgefühlten Dank auszusprechen.

Auch Herrn Dozenten Dr. Fredrik Saltzman, der mir gütigst das Patientenmaterial der II. Medizinischen Abteilung zur Benutzung überlassen hat, Herrn Dozenten Dr. S. E. Wichmann, mit dessen freundlicher Erlaubnis ich in der hiesigen Entbindungsanstalt Blutproben entnehmen konnte, und Herrn Dozenten Dr. J. A. Murto, der mir in entgegenkommender Weise einige Bakterienstämme und Serumproben übergeben hat, erlaube ich mir meinen besten Dank abzustatten.

Ebenso danke ich bestens allen denen, die mich auf eine oder die andere Weise bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Einleitung.

Unter den während des verflossenen Jahrzehnts ersonnenen serologischen Untersuchungsmethoden kommt der sog. Weil-Felixschen Reaktion eine sehr wichtige diagnostische Bedeutung zu. Seitdem Weil und Felix über die von ihnen entdeckte Fleckfieberserumagglutination mit dem x_{19}-Bazillus berichtet haben, ist diese Reaktion sowohl in praktischer als theoretischer Hinsicht Gegenstand einer ausserordentlich vielseitigen Prüfung geworden. Alle Forscher, die in der Lage gewesen sind, diese Reaktion in der Praxis anzuwenden, haben bei Typhus exanthematicus fast regelmässig ein positives Resultat konstatiert. Dagegen sind die in der Literatur vorkommenden Angaben darüber, wie oft und wie stark positiv die Weil-Felixsche Reaktion bei anderen Erkrankungen auftritt, einigermassen schwankend. Während die einen Forscher die unterste fleckfieberspezifische Titergrenze bei der Verdünnung 1:50 ansetzen, verlangen andere die Reaktion 1:100, ja einige 1:200. Manche Forscher haben nichtspezifische Reaktionen bei Typhus häufiger als bei anderen Krankheiten und bei Gesunden, andere häufiger bei Paratyphus gefunden. Die Meisten haben indessen keine Abweichungen dieser Krankheitszustände von anderen beobachten können.

Da die Angaben in der Literatur doch immerhin auseinandergehen, ist es mir angebracht erschienen, das Vorkommen der nichtspezifischen x_{19}-Agglutination bei verschiedenartigen Erkrankungen zum Gegenstand einer Untersuchung zu machen auf Grund eines Materials, das in Finnland gesammelt worden ist, wo das Fleckfieber seit Jahrzehnten nicht epidemisch aufgetreten ist.

Die theoretische Deutung der Weil-Felixschen Reaktion ist noch nicht endgültig geliefert. Über die Entstehung der Reaktion liegen verschiedene Theorien vor, und sie wird im allgemeinen nicht als eine gewöhnliche Immunitätsreaktion aufgefasst. Dieser Umstand hat zu einer in verschiedenen Richtungen gehenden Prüfung der Reaktion Anlass gegeben.

WEIL und FELIX unterschieden unter den x-Bazillen die O- und H-Formen und erklärten die O-Formen für fleckfieberspezifische. Über das gegenseitige Verhältnis der O- und H-Formen herrscht bei den verschiedenen Forschern noch keine Einstimmigkeit. Da auch das Verhalten der nichtspezifischen Sera gegenüber den O- und H-Formen für die Beleuchtung der Frage von Bedeutung sein kann, habe ich es unternommen, den gewöhnlichen x_{19} und die O- und H-Formen untereinander mittels Sera nicht fleckfieberkranker Menschen zu vergleichen, zumal derartige Vergleiche früher nicht angestellt worden sind. Ähnliche Vergleiche habe ich dann auch mittels der Sera gesunder und mit verschiedenartigen Antigenen behandelter Kaninchen ausgeführt.

Die x_{19}-Bazillen verlieren bei Erwärmung auf 56° ihre Agglutinabilität gegenüber Fleckfiebersera (DIETRICH). Wird aber die Erwärmung bis auf eine höhere Temperatur fortgesetzt, so werden sie wieder gut agglutiniert (SACHS, CSÉPAI, SCHIFF). Bei den Kontrollsera wurden für erwärmte Bakterien schwächere Reaktionen als bei den lebenden erhalten, manche Forscher aber haben mit erwärmten Bakterien häufiger nichtspezifische Reaktionen gefunden. In bezug auf die Immunsera des Kaninchens haben nicht alle Forscher einen Unterschied zwischen lebenden und erwärmten Bakterien beobachtet, manche aber haben bei erwärmten Bakterien eine schwächere Reaktion erhalten. So interessant es auch gewesen wäre, dieselben lebenden und erwärmten Bakterienkulturen nebeneinander sowohl mittels Fleckfieber- als nichtspezifischer Sera und der x_{19}-Immunsera des Kaninchens zu vergleichen, habe ich wenigstens diesmal von Untersuchungen mit den erstgenanten Sera absehen müssen, weil bei uns zulande kein Fleckfieber vorgekommen ist. Dagegen habe ich in dieser Hinsicht Sera nichtfleckfieberkranker Menschen und der immunisierten Kaninchen verglichen, da derartige Vergleiche für die theoretische Aufhellung der WEIL-FELIXschen Reaktion von Bedeutung sein können. Vergleiche habe ich dann auch mit lebenden und erwärmten O- und H-Formen angestellt.

Die formalinisierten x_{19}-Bazillen werden von den Fleckfiebersera schlecht agglutiniert. Indessen sind auch sie empfohlen worden, obwohl nur für die mikroskopische WEIL-FELIXsche Reaktion. Die Traubenzuckeragarkulturen sowie die Karbolagarkulturen werden wie die O-Form agglutiniert. Diese Bakterienformen sind nicht zu Agglutinationsversuchen mit nichtspezifischen Sera verwendet worden. Da bei der Aufhellung des gegenseitigen Verhältnisses der O-

Formen und der Traubenzucker- und Karbolagarkulturen auch das Verhalten dieser bei der nichtspezifischen Agglutination einiges Licht verbreiten kann, habe ich sie mit gewöhnlichen x_{19}-Kulturen mittels Sera nicht fleckfieberkranker Menschen sowie auch der immunisierten Kaninchen verglichen.

Nach einigen Forschern (Sick und Gay) vermindert sich oder verschwindet die Agglutinabilität der Bazillen ganz, wenn der Bazillus in Blutagar gezüchtet wird (Typhusbazillen). Deshalb habe ich den Einfluss der Züchtung auf Blutagar gegenüber der x_{19}-Agglutination mittels Sera nicht Fleckfieberkranker und der immunisierten Kaninchen studiert.

Die x-Stämme sind im allgemeinen nur aus Fleckfieberkranken gezüchtet worden. Hin und wieder hat man sie jedoch auch in fleckfieberfreiem Material gefunden. Da die Frage, ob die x-Stämme auch anderswo als im Organismus von Fleckfieberkranken angetroffen werden, von hoher Wichtigkeit für die Deutung der Weil-Felixschen Reaktion ist, habe ich mit den x-Stämmen sowohl kulturell als agglutinatorisch in Finnland, einem fleckfieberfreien Gebiet, isolierte Proteusstämme verglichen, um unter diesen möglicherweise vorhandene x-Stämme festzustellen.

Nach Weil und Felix sind die O-Agglutinine des x_{19}-Immunserums thermolabiler als die H-Agglutinine. Da diese von Weil und Felix begründete Auffassung meines Wissens nicht nachgeprüft worden ist und nachdem auch mehrere Forscher eine von der Weil-Felixschen Ansicht abweichende Auffassung über das gegenseitige Verhältnis der O- und H-Formen vorgelegt haben, habe ich es für angebracht gehalten, die Thermoresistenz der x_{19}-Immunsera bei den O- und H-Formen einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Auch mit einem nichtspezifischen Menschenserum bestimmte ich die Thermoresistenz gegenüber den O- und H-Formen.

Der Einfluss nichtspezifischer Injektionen auf den infizierten Organismus ist in letzter Zeit lebhaft erörtertworden. Da durch die Lösung der Frage auch die endgültige Deutung der Weil-Felixschen Reaktion in grössere Nähe gerückt werden kann, habe ich die Einwirkung nichtspezifischer Injektionen auf die x_{19}-Immunagglutinationskurve untersucht. Zu diesem Zweck habe ich zunächst den Verlauf der x_{19}-Agglutinationskurve festzustellen versucht, dies um so mehr, als in letzter Zeit in der Literatur Agglutinationskurven mitgeteilt worden sind, die von der früher allgemein anerkannten Kurve von Jörgensen und Madsen abweichen.

I. Die x_{19}-Agglutination durch Sera nichtfleckfieberkranker Menschen und normaler und immunisierter Kaninchen.

a) Die x_{19}-Agglutination durch Sera nichtfleckfieberkranker Menschen unter Anwendung des gewöhnlichen lebenden x_{19}.

Als Weil und Felix ihre erste Untersuchung über das Vorkommen der Proteus-Agglutination bei Fleckfieber veröffentlichten, berichteten sie auch über das Auftreten dieser Erscheinung bei anderen Erkrankungen. Ihre Untersuchung umfasst 169 Kontrollfälle, worunter 95 Typhus, 12 Typhus recurrens und 62 verschiedenartige andere Krankheiten (Dysenteria, Enteritis, Pneumonia, Angina, Bronchitis, Pleuritis, Erysipelas usw.). Von diesen Fällen waren 149 vollständig negativ. In 20 Fällen wurde ein positives Resultat in Verdünnung 1 : 25 erhalten, und von diesen Fällen reagierten zwei noch bei 1 : 50 schwach. Unter den positiven Resultaten bezogen sich 12 auf Typhus, darunter auch die Reaktionen 1 : 50. Bei anderen Krankheiten wurde 8mal die Agglutination 1 : 25 gefunden. Typhus recurrens gab immer negative Resultate.

Ebenso wie ihre ersten Versuche über die Proteus-Agglutination bei Fleckfieber machten Weil und Felix auch ihre ersten Kontrollversuche mit dem schwer agglutinierbaren, von ihnen als x_2-Typus bezeichneten Proteus-Stamm. Bald danach aber veröffentlichte Felix die Ergebnisse neuer, mit dem sog. x_{19}-Stamm ausgeführter Untersuchungen. Wie der x_2-Stamm wird auch x_{19} regelmässig durch das Serum von Fleckfieberkranken agglutiniert, und zwar viel kräftiger als x_2. Zugleich ist die Agglutination von x_{19} fleckfieberspezifischer. Während Weil und Felix mit x_2 eine Normalagglutination in etwa 12 % erhielten, fand Felix mit x_{19} nur in 7 % der Kontrollfälle positive Agglutinationsreaktion. Felix studierte im ganzen 324 Fälle, worunter 89 Typhus, 98 andere Krankheiten (davon 15 Malaria) und 137 Gesunde; von diesen reagierten insgesamt 22 bei der Verdünnung 1 : 25. Von den

positiven Resultaten bezogen sich 4 auf Typhus, 9 auf andere Krankheiten und 9 auf Gesunde.

Vladimir Viteček untersuchte 87 Typhus-, 15 Paratyphus-, 137 andere Fälle, vorzugsweise akute Infektionskrankheiten (70 Dysenteria, 2 Scarlatina, 2 Variola, 2 Erysipelas, 2 Nephritis, 6 Typhus recurrens, 5 Malaria, 4 Meningitis epidemica, 5 Tub. pulm., 1 Morbilli und 35 andere: Angina, Bronchitis, Pleuritis, Enteritis usw.) sowie 151 Gesunde mit x_2 und x_{19}, und zwar fand er mit einem der beiden Stämme oder mit beiden eine positive Agglutination im ganzen in 32 Fällen (8,43 %). Von den positiven Fällen bezogen sich 7 auf Typhus: zwei 1 : 50 und fünf 1 : 25; 1 auf Paratyphus: 1 : 25; 4 auf Dysenteria: zwei 1 : 25, einer 1 : 50 und einer 1 : 100; 1 auf Scarlatina 1 : 25; einer auf Tuberculosis 1 : 25; 1 auf Pleuritis 1 : 25; 1 auf Bronchitis 1 : 25; 16 auf Gesunde: 15mal 1 : 25 und einmal 1 : 50.

Čančik studierte mit x_1 und x_2 98 Fälle (40 Typhus und 58 andere Krankheiten bzw. Gesunde), ohne ein einziges Mal die Agglutination 1 : 25 zu erhalten.

Später ist in allen Laboratorien bei der Fleckfieberdiagnostik ausschliesslich der x_{19}-Stamm benutzt worden, und mit ihm hat man auch alle Kontrolluntersuchungen ausgeführt.

Dietrich hat im ganzen 100 Kontrollfälle studiert: 14 Dysenterien, 14 Typhus, 2 Scarlatina, 1 Tuberculosis, 3 Sepsis, 21 Lues und 45 Gesunde, und zwar hat er gefunden bei Dysenteria zweimal 1 : 25, bei Typhus einmal 1 : 25, bei Scarlatina einmal 1 : 25, bei Lues einmal 1 : 25 und bei Gesunden dreimal 1 : 25 und einmal 1 : 50 positive Agglutination.

Fuchs konstatierte in 81 Kontrollfällen viermal die Agglutination 1 : 50 und neunmal 1 : 25.

Epstein und Morawetz haben 74 Fälle untersucht. Von 18 Gesunden reagierten zwei schwach bei 1 : 50. Bei 18 Kranken, die keine fieberhaften Krankheiten hatten (2 Nephritis, 5 Carcinoma, 10 Lues und 1 Rheumatismus), wurde keinmal positive Reaktion erhalten. Von 12 Typhuskonvaleszenten gaben zwei positive Reaktion 1 : 50, und von 26 Patienten mit fieberhaften Krankheiten reagierte ein Typhusfall bei 1 : 25, ein Typhusfall bei 1 : 50, 1 Typhusfall bei 1 : 200, 4 Scarlatinafälle bei 1 : 50 und ein Dysenteriafall bei 1 : 100.

Schürer und Stern fanden in 60 von ihnen untersuchten Kontrollversuchen, worunter 18 Scarlatina, 16 Typhus, 6 Enteritis,

10 Typhus recurrens, 5 Diphtheria und 5 Wolhynisches Fieber, viermal die X_{19}-Agglutination 1 : 25. Von den positiven Resultaten bezogen sich 3 auf Scarlatina und 1 auf Typhus.

Stephan und Kazimiera Sterling studierten 244 Fälle von Typhus, Pneumonia, Lues usw. Von 128 Typhusfällen reagierten zwei bei 1 : 200, und verhältnismässig oft wurde die Reaktion 1 : 100 bei Typhus angetroffen.

Sachs hat 360 zur Wa-R-Prüfung eingesandte Proben untersucht und 24mal die Agglutination 1 : 25, 13mal 1 : 50 und 2mal 1 : 100 gefunden.

Gergely erhielt bei 82 Gesunden dreimal die Agglutination 1 : 25, in 47 Typhusfällen dreimal 1 : 25 und einmal 1 : 50, in 12 Paratyphusfällen einmal 1 : 25 und einmal 1 : 50 und bei 14 anderweitig Erkrankten einmal 1 : 25 (Dysenteria) und einmal 1 : 100 (Pneumonia).

Dienes beobachtete in 900 von ihm studierten Kontrollfällen, worunter 200 Typhus und Paratyphus, dreimal eine positive Weil-Felixsche Reaktion.

Schiff hat 55 Serumproben, vorzugsweise von Fieberpatienten geprüft. Bei 1 : 100 waren alle negativ. 42 Sera wurden zu 1 : 20 titriert, und von diesen waren 7 positiv.

Paneth und Schwartz haben in zahlreichen von ihnen studierten Kontrollfällen (Typhus, Enteritis, Febris ephemera, Febris recurrens, Sepsis usw.) nur einmal bei Typhus recurrens eine positive Weil-Felixsche Reaktion in Verdünnung 1 : 25 angetroffen.

Mühlens und Stojanoff haben bei Typhus recurrens zweimal positive Reaktion bei 1 : 100 konstatiert.

Jakobitz fand bei einer exsudativen Pleuritis eine stark positive Weil-Felixsche Reaktion (1 : 1600).

Von den 70 Fällen, die Starkenstein untersucht hat (Dysenteria, Typhus, Variola, Malaria, Typhus recurrens, Scarlatina, Erysipelas, Sepsis, Bronchitis, Enteritis, Nervenkrankheiten, Vitium cordis, Tuberculosis, chirurgische Krankheiten und Gesunde), reagierten 7 in Verdünnung 1 : 25 und 1 bei 1 : 50.

Jungmann und Kuczynski fanden bei Wolhynischem Fieber mehrmals eine positive Reaktion 1 : 200.

Arnstein konstatierte bei Influenza einmal bei 1 : 100 und bei Typhus einmal bei 1 : 50 positive Weil-Felixsche Reaktion.

Much und Soucek erhielten in zwei als Proteus-Allgemeininfektion gedeuteten Fällen eine positive Weil-Felixsche Reaktion, und zwar in dem einen 1 : 100, in dem anderen 1 : 750.

Oettinger hat 336 Kontrollfälle, teils Gesunde, meistens aber Fieberpatienten, untersucht. Von diesen gaben 93 positive Agglutination bei 1 : 25, 25 bei 1 : 50 und 8 bei 1 : 100.

Tschipeff und Fürst haben in 35 Paratyphus A-Fällen 3mal eine positive Weil-Felixsche Reaktion erhalten.

Werner und Leoneanu beobachteten in 22 Typhusfällen eine x_{19}-Agglutination, einmal bei 1 : 100 und einmal bei 1 : 200.

Wolff hat 152 Kontrollsera untersucht, wobei 80 akute Infektionskrankheiten 8mal positive Reaktion bei 1 : 50 und 5mal bei 1 : 100 gaben. Von den studierten Fällen bezogen sich 44 auf Paratyphus, 2 auf Typhus und 4 auf Malaria. Von den positiven Reaktionen bei 1 : 50 gehörten 2 zu Typhus, 1 zu Malaria und 5 zu Paratyphus; die Agglutinationen bei 1 : 100 bezogen sich alle auf Paratyphus.

Anders bemerkte in einem als Typhus gedeuteten Falle positive Weil-Felixsche Reaktion bei 1 : 200, ja auch bei 1 : 400.

Monziols und Dubourg erhielten in ihren 86 Kontrollfällen (hauptsächlich akute Infektionskrankheiten) einmal das positive Resultat 1 : 100.

Rosenberg konstatierte zweimal bei Paratyphus die x_{19}-Agglutination 1 : 200 und bei Dysenteria zweimal 1 : 400 und einmal 1 : 200.

Prausnitz fand bei einem Kinde, das wahrscheinlich eine Proteus-Allgemeininfektion hatte, eine positive Weil-Felixsche Reaktion bei 1 : 1600.

Soucek studierte 60 Fälle (Dysenteria, Scarlatina, Typhus usw.), ohne ein einziges Mal das positive Resultat 1 : 25 zu erhalten.

Kolle und Schlossberger bekamen in 100 von ihnen untersuchten Fällen stets auch mikroskopisch das negative Resultat 1 : 50.

Zlocisti fand kein einziges Mal ein positives Resultat über 1 : 50.

Salpeter und Schmitz untersuchten 12 Fälle von Typhus, 12 Pneumonia, 12 Tuberculosis, 12 Morbilli, 17 Scarlatina, 16 Variola, 3 Variolois, 1 Sepsis, 1 Otitis media, 1 Gonorrhoea, 1 Phlegmona und 1 Angina sowie 20 Gesunde, ohne eine einzige positive Weil-Felixsche Reaktion bei 1 : 50 zu finden.

Croner hat 18 Kontrollfälle mit negativem Resultat studiert.

Fairley erhielt in 120 von ihm beobachteten Fällen ohne Fleckfieber stets das negative Resultat 1 : 20.

Lisbonne und Carrére haben auch keinmal eine positive Reaktion in ihren 6 Kontrollfällen angetroffen.

Sowohl SEYFARTH als FICAI bekamen bei Typhus und Paratyphus immer ein negatives Resultat.

Auch WILSON erhielt in den von ihm studierten Kontrollfällen (62 akute Fieberkrankheiten und 15 Lues) immer eine negative WEIL-FELIXsche Reaktion.

KRAUS und DE LA BARRERA untersuchten 84 Fälle (8 Lues, 18 Typhus, 3 Scarlatina, 4 Morbilli, 4 Influenza, 2 Tuberculosis, 3 Pneumonia, 15 Malaria und 27 Gesunde), ohne auch nur einmal das positive Resultat 1 : 20 zu erhalten.

ELKELES behauptet, dass die WEIL-FELIXsche Reaktion ausschliesslich bei Fleckfieber auftrete.

POPOFF will in Hunderten von Paratyphusfällen recht oft eine positive WEIL-FELIXsche Reaktion erhalten haben, und zwar so, dass sie mit einer gewissen Regelmässigkeit bei paratyphösen Zuständen auftrete. Indessen zeigt ELKELES, dass es sich in den von POPOFF studierten Fällen um eine Mischinfektion oder um ein früher durchgemachtes Fleckfieber handeln könne.

Aus dem Obigen ist zu ersehen, dass für den Nachweis der Fleckfieberspezifizität der x_{19}-Agglutination, d. h. für die Bestimmung ihrer Titergrenze, die als Beweis für Fleckfieber gelten darf, mehrere und zugleich eingehende Untersuchungen ausgeführt worden sind.

WEIL und FELIX halten schon eine Agglutination von 1 : 50 für fleckfieberspezifisch; ebenso SOUCEK, VITEČEK, SCHÜRER und STERN, KOLLE und SCHLOSSBERGER sowie ZLOCISTI. DIETRICH sowie EPSTEIN und MORAWETZ fordern 1 : 100 und STEPHAN und KAZIMIERA STERLING, OETTINGER und WOLFF setzen als fleckfieberspezifische Titergrenze die Verdünnung 1 : 200 an.

Im allgemeinen ist, von den Ergebnissen POPOFFS abgesehen, die x_{19}-Agglutination in Fällen ohne Fleckfieber verhältnismässig selten angetroffen worden, da aber die Titration des Serums erst sozusagen an der Grenze der spezifischen Reaktion bei den Verdünnungen 1 : 20 oder 1 : 25, ja oft erst bei 1 : 50 oder 1 : 100 begonnen worden ist, kann man die gewonnenen Resultate an sich nicht als Massstab für die Frequenz der nichtfleckfieberspezifischen x_{19}-Agglutination betrachten. Andererseits führen denn auch BRAUN und SALOMON an, dass die meisten Normalsera die x-Stämme in starken Konzentrationen agglutinieren, und nach SCHAEFFER findet sich in den Normalsera immer x-Agglutinin. Aus den Untersuchungen von BRAUN und SALOMON wie auch von

Schaeffer ergibt sich ebenso wenig die Quantität wie die Qualität des angewandten Materials, mithin auch nicht das Verhältnis der Normalagglutination zu dem verschiedenartigen Material. Fuchs sagt, die nichtspezifische x_{19}-Agglutination trete bei Typhus häufiger als bei anderen Krankheiten auf. Stephan und Kazimiera Sterling teilen mit, dass sie ebenso bei Typhus relativ oft die positive Agglutinationsreaktion 1 : 100 gefunden haben. Ausser Popoff haben Tschipeff und Fürst, Rosenberg und Wolff bei Paratyphus mehrere positive Reaktionen konstatiert. Dagegen haben Soucek, Gergely, Ficai, Seyfarth, Salpeter und Schmitz sowie Kraus und de la Barrera nicht feststellen können, dass Typhus oder Paratyphus in dieser Hinsicht von den anderen Krankheiten abwichen. Viteček behauptet, dass die nichtspezifische Weil-Felixsche Reaktion bei keiner Krankheit häufiger als bei Gesunden vorkomme.

Obwohl sich die Angaben der Literatur über die nichtspezifische Weil-Felixsche Reaktion auf mit einigermassen wechselnder Technik ausgeführte Untersuchungen gründen und dadurch mit Mängeln behaftet sind, dass man sich aus ihnen keine einheitliche, klare Vorstellung von der Frequenz der genannten Reaktion bilden kann, habe ich doch über die von den verschiedenen Forschern referierten Fälle die folgende Tabelle (I) ausgearbeitet, in der die Zahl der untersuchten Fälle und die Menge der positiven Ergebnisse angegeben sind.

Die Aufstellung der Tabelle ist dadurch sehr erschwert gewesen, dass mehrere Forscher nur die von ihnen gewonnenen positiven Resultate mitgeteilt haben, ohne sich überhaupt darüber zu äussern, aus einem wie grossen Material sie sie gewonnen haben. Derartige Angaben mussten selbstverständlich aus der Tabelle weggelassen werden, ebenso die negativen Befunde, in denen nicht erwähnt ist, bei welcher Verdünnung die Titration begonnen worden ist.

Ein weiterer Grund dazu, dass die Tabelle ein ganz richtiges Bild von dem Auftreten der x_{19}-Agglutination nicht einmal bei der Verdünnung 1 : 25 gibt, beruht darin, dass manche Autoren die bei der Verdünnung 1 : 25, ja einige die bei der Verdünnung 1 : 50 möglicherweise erhaltenen positiven Resultate nicht referieren.

Die Totalsumme der in Tabelle I angeführten untersuchten Fälle ist 2950. Von diesen haben bei 1 : 25 oder darüber 312 Fälle oder etwa 10,6 % reagiert, bei 1 : 50 oder darüber etwa 3,1 %

Tabelle I.

	Untersucht	Reaktion			
		1:25	1:50	1:100	1:200
Weil und Felix	169	18	2		
Felix	324	22			
Viteček	390	27	4	1	
Čančik	98	0			
Dietrich	100	8	1		
Fuchs	81	9	4		
Epstein und Morawetz	74	1	9	1	1
Schürer und Stern	60	4			
Sachs	360	24	13	2	
Gergely	155	8	2	1	
Starkenstein	70	7	1		
Oettinger	336	93	25	8	
Werner und Leoneanu	22	?	?	1	1
Wolff	152	?	8	5	
Monziols und Dubourg	86	?	?	1	
Soucek	60	0			
Kolle und Schlossberger	100	?	0		
Salpeter und Schmitz	109	?	0		
Fairley	120	0			
Kraus und de la Barrera	84	0			
Summa	2950	221	69	20	2

und bei 1:100 oder darüber etwa 0,7 %. Bei 1:200 reagierten nur 2 Fälle.

In den Versuchen von Epstein und Morawetz treten die positiven Resultate fast ausschliesslich bei akuten Infektionskrankheiten auf. Da diese Tatsache mit der allgemein über die nichtspezifischen Agglutinationsreaktionen herrschenden Auffassung in Einklang steht, habe ich versucht, in Tabelle II alle studierten Fälle von akuten Infektionskrankheiten zusammenzustellen. In dieser Tabelle kommt zu den obenerwähnten Fehlerquellen noch die, dass alle zu „anderen Krankheiten" gerechneten akuten Infektionskrankheiten weggelassen werden mussten, denn obwohl oft genau angegeben ist, in welcher Art von Fällen die Agglutination erhalten worden ist — gewöhnlich akute Infektionskrankheiten —, gewinnt man keinerlei Vorstellung von dem Verhältnis der posi-

Tabelle II.

	Untersucht	Reaktion			
		1:25	1:50	1:100	1:200
Weil und Felix	107	10	2		
Felix	89	4			
Viteček	196	9	3	1	
Čančik	40	0			
Dietrich	33	4			
Epstein und Morawetz	26	1	5	1	1
Schürer und Stern	60	4			
Gergely	59	4	2		
Werner und Leoneanu	22	?	?	1	1
Wolff	80	?	8	5	
Salpeter und Schmitz	89	?	0		
Kraus und de la Barrera	57	0			
Summa	858	36	20	8	2

tiven Resultate zu der Zahl der untersuchten Fälle von Infektionskrankheiten, da die Gruppe auch nichtinfektiöse Krankheiten, ja sogar Gesunde einschliesst. In der Tabelle sind also nur solche Angabe über akute Infektionskrankheiten berücksichtigt, bei denen sowohl die Zahl der untersuchten Fälle als die Menge der aus ihnen erhaltenen positiven Resultate mitgeteilt sind.

Tabelle II a.

	Untersucht	Reaktion			
		1:25	1:50	1:100	1:200
Weil und Felix	95	10	2		
Felix	89	4			
Viteček	87	5	2		
Čančik	40	0			
Dietrich	14	1			
Schürer und Stern	16	1			
Gergely	47	3	1		
Werner und Leoneanu	22	?	?	1	1
Wolff	2		2		
Salpeter und Schmitz	12	?	0		
Kraus und de la Barrera	18	0			
Summa	442	24	7	1	1

So erhalten wir an akuten Infektionen nur 858. Von diesen reagieren bei 1 : 25 oder darüber 66 oder etwa 7,7 %, d. h. weniger positive Resultate als wie bei Berücksichtigung aller Fälle.

Da behauptet worden ist, dass speziell bei Typhus (Fuchs, St. und K. Sterling) und Paratyphus (Tschipeff und Fürst,

Tabelle II b.

	Untersucht	Reaktion		
		1 : 25	1 : 50	1 : 100
Viteček	15	1		
Gergely	12	1	1	
Wolff	44	?	5	5
Summa	71	2	6	5

Tabelle II c.

	Untersucht	Reaktion		
		1 : 25	1 : 50	1 : 100
Viteček	70	2	1	1
Dietrich	14	2		
Summa	84	4	1	1

Tabelle II d.

	Untersucht	Reaktion	
		1 : 25	1 : 50
Viteček	2	1	
Dietrich	2	1	
Schürer und Stern ...	18	3	
Salpeter und Schmitz.	17	?	0
Kraus und de la Barrera	3	0	
Summa	42	5	0

Rosenberg, Popoff und Wolff) positive Resultate häufiger vorkommen als bei anderen Erkrankungen, habe ich die Literaturangaben über diese Krankheiten in Tabellen zusammengefasst und zum Vergleich auch solche über Dysenteria und Scarlatina sowie schliesslich über die Gesunden ausgearbeitet: die Tabellen II a (Typhus), II b (Paratyphus), II c (Dysenteria), II d (Scarlatina) und III (Gesunde).

Tabelle III.

	Untersucht	Reaktion	
		1 : 25	1 : 50
Felix	137	9	
Viteček	151	16	1
Dietrich	45	3	1
Epstein und Morawetz	18		2
Gergely	82	3	
Salpeter und Schmitz.	20	?	0
Kraus und de la Barrera	27	0	
Summa	480	31	4

Obwohl man aus den obigen Tabellen kein annähernd richtiges Bild von dem Auftreten der x_{19}-Agglutination bei den verschiedenen Erkrankungen und den Gesunden erhält, habe ich doch, um die in den einzelnen Tabellen angegebenen Resultate miteinander vergleichen zu können, die daselbst verzeichneten Fälle und positiven Resultate in % in Tabelle IV zusammengestellt.

Tabelle IV.

	Untersucht	Reaktion			
		1 : 25 oder darüber	1 : 50 oder darüber	1 : 100 oder darüber	1 : 200 oder darüber
Sämtliche Fälle	2950	10,6	3,1	0,7	0,1
Akute Infektionskrankheiten	858	7,7	3,5	1,2	0,2
Typhus	442	7,5	2,0	0,5	0,2
Paratyphus	71	18,3	15,5	7,0	
Dysenteria	84	7,1	2,4	1,2	
Scarlatina	48	11,9			
Gesunde	480	7,3	0,8		

Hieraus geht hervor, dass nach den oben angeführten Resultaten die x_{19}-Agglutination ungefähr gleich oft bei Typhus, Dysenteria und Gesunden, etwas häufiger bei Scarlatina und am häufigsten bei Paratyphus auftreten würde. Aber wie gesagt geben diese Resultate nicht einmal bei der Verdünnung 1 : 25 und darüber ein richtiges Bild von der Agglutination, garnicht zu reden von der Normalagglutination bei höheren Konzentrationen.

In Finnland ist das Fleckfieber nur in sporadischen Fällen oder kleinen örtlich begrenzten Epidemien, hauptsächlich in den östlichen Teilen des Landes nahe der russischen Grenze angetroffen worden. In den Jahresberichten der Medizinalverwaltung ist seit 1895 die Zahl der konstatierten Fälle genau angegeben. In den Jahren 1895-1900 waren bei uns im ganzen 475 Fälle zu zählen. In den folgenden elf Jahren 1901—1911 wurden insgesamt 50 Fleckfieberfälle ermittelt, im Jahre 1912 57. 1913 bis 1914 gab es keinen einzigen Fall, von 1915 ab dagegen wurden alljährlich bald zahlreichere, bald weniger häufige Fleckfieberfälle konstatiert. 1915 finden wir ihrer 103, 1916 63, 1917 46, 1918 31, 1919 129, 1920 6, 1921 33 und 1922 1. Der grösste Teil dieser Kranken rekrutierte sich aus russischen Militär- oder Zivilpersonen oder solchen, die mit ihnen in Kontakt gewesen waren. 1922, wo ich die im folgenden dargestellten Untersuchungen über die x_{19}-Agglutination ausgeführt habe, gab es bei uns praktisch genommen gar kein Fleckfieber, denn der einzige in diesem Jahre konstatierte Fall war ein aus Moskau nach Helsingfors gekommener, hier erkrankter russischer Kurier. Da also Finnland als ein ziemlich fleckfieberfreies Gebiet betrachtet werden kann und es auch hier sehr wenige Leute gibt, die früher an Fleckfieber erkrankt sind, müsste man bei uns durch Untersuchungen zum Nachweis der nichtspezifischen WEIL-FELIXschen Reaktion zu möglichst objektiven Ergebnissen kommen können.

WEIL und FELIX nehmen an, dass x-Stämme regelmässig im fleckfieberkranken Organismus vorkommen und eine spezifische Agglutininproduktion verursachen. So wäre also die bei Fleckfieber auftretende x_{19}-Agglutination als eine gewöhnliche Immunagglutination zu deuten, und dieser Ansicht pflichten auch SCHIFF, FRIEDBERGER, BIEN, HORVÁTH und ZLOCISTI bei. WEIL und FELIX wollen aber dem x_{19} doch keine fleckfieberätiologische Bedeutung beimessen wie FRIEDBERGER, BIEN, SCHIFF und HORVÁTH, welche die x-Stämme für die Erreger des Fleckfiebers halten.

Die Entstehung der x_{19}-Agglutinine hat man auch aus einer Mischinfektion zu erklären versucht, deren Erreger der aus dem Darmkanal stammende Proteus vulgaris wäre, von dem x_{19} eine serologisch getrennte Unterart sein soll (SCHÜRER und WOLFF).

KOLLE und SCHLOSSBERGER sowie HAMBURGER und BAUCH nehmen an, der vorderhand unbekannte Erreger des Fleckfiebers

wirke in der Weise auf den Organismus ein, dass spezifische Antigene gegenüber x_{19} entständen (heterogenetische Antigenfunktion).

Braun und Salomon sowie Schaeffer erklären die Weil-Felixsche Reaktion so, dass das Fleckfieber eine starke Vermehrung der Normalagglutinine hervorrufe.

Otto, Dietrich, Oettinger und Papamarku wollen die Weil-Felixsche Reaktion als eine Paragglutination deuten. Oettinger nimmt an, dass sich der gewöhnliche Proteusbazillus im Organismus des Fleckfieberkranken in einen neuen Biotypus umwandle, der seine erworbenen Eigenschaften dauernd behalte. Epstein hinwieder vermutet, dass der Proteus aus dem Darmkanal in das Blut und die den Erreger des Fleckfiebers enthaltenden Organe eindringe, wo er sich in seiner inneren Struktur verwandle, leichter ausflocken würde und eine grössere Affinität zu den Stoffen des Fleckfieberserums gewinne. Die Weil-Felixsche Reaktion selbst erklärt Epstein aus durch das Fleckfieber hervorgerufenen physikalisch-chemischen Veränderungen des Serums, und dieser Ansicht schliessen sich Elias, Weltmann sowie Schürer und Wolff an.

Die theoretische Erklärung der Weil-Felixschen Reaktion ist also keine ganz einhellige. Nur sehr wenige Forscher wollen x_{19} als den Erreger der Krankheit betrachten, die meisten sind vielmehr der Meinung, dass es sich hier nicht um eine Immunitätsreaktion im gewöhnlichen Sinn des Wortes handelt.

Bekanntlich erscheinen bei den Infektionskrankheiten im allgemeinen Agglutinine auch gegenüber anderen Bakterien als dem Krankheitserreger, und es wird angegeben, dass solche nichtspezifische Agglutinationsreaktionen gegenüber bestimmten Bakterien bei gewissen Krankheitszuständen häufiger als bei anderen anzutreffen sind, z. B. die Typhusagglutination bei den durch B. enteritidis Gärtner hervorgerufenen Fleischvergiftungen, Icterus infectiosus, Tuberculosis (Fornet) und die Dysenterieagglutination in der letzten Periode der Gravidität (Loewenthal und Bertkau sowie Hausherr). Es ist daher von hohem Interesse festzustellen, ob auch die theoretisch von den gewöhnlichen Immunitätsreaktionen abweichende Weil-Felixsche Reaktion häufiger bei irgendeinem speziellen Krankheitszustand vorkommt, ob z. B. ein Unterschied in der Frequenz dieser Reaktion zwischen Infektionskrankheiten und nichtinfektiösen Zuständen besteht, ob vielleicht

zwischen akuten und chronischen Infektionskrankheiten zu scheiden wäre oder ob auch diese Reaktion möglicherweise beim Ausgang der Gravidität häufiger auftritt als sonst.

Um Klarheit über diese Frage zu gewinnen, habe ich das Verhalten des Serums von im ganzen 426 teils an verschiedenartigen Krankheiten leidenden, teils gesunden Individuen sowie von Gebärenden gegenüber der x_{19}-Agglutination studiert. Die Serumproben habe ich grösstenteils von der II. medizinischen Klinik in Helsinki erhalten, wo sie durch Venarpunktion von dort gepflegten Patienten und dem Krankenhauspersonal entnommen worden sind. Teilweise sind für die Untersuchung zur Wa-R- oder Widalprüfung eingesandte Proben benutzt worden. Die Blutproben der Gebärenden habe ich aus der Entbindungsanstalt des allgemeinen Krankenhauses zu Helsinki erhalten. LOEWENTHAL und BERTKAU sowie HAUSHERR haben ihre Versuche mit dem Dysenteriebazillus bei Gebärenden mit Retroplazentarblut angestellt. Auch ich habe bei den Gebärenden das Blut studiert, und die Proben sind gleich nach der Geburt, während die Placenta sich noch im Uterus befand, aus dem an der Nabelschnur entlang fliessenden Blut aufgefangen worden.

Die meisten Proben habe ich innerhalb 24 Stunden nach der Entnahme, einen kleinen Teil erst bei einem Alter von 48 Stunden untersucht.

Bei diesen Versuchen habe ich einen aus dem Berliner Hygienischen Institut nach dem Serobakteriologischen Laboratorium der Universität zu Helsinki gesandten x_{19}-Stamm in 24 Stunden alten Bouillonkulturen lebend angewandt, wie sie CRONER mit Erfolg bei der WEIL-FELIXschen Reaktion benutzt hat und die er vor der WEIL-FELIXschen Originalmethodik bevorzugt. Beim Vergleich der gewonnenen Resultate mit den nach der WEIL-FELIXschen Originalmethode erzielten, habe ich mit denselben Sera nach beiden Methoden ungefähr dieselben Titerwerte konstatiert.

In Widalröhrchen von 0,8—1,0 cm Durchmesser wurde Serumverdünnung 1:2, 1:4, 1:8 usw. bis 1:2048 zu 0,5 ccm oder, wenn nur wenig Serum vorhanden war, zu 0,25 ccm abgemessen. Danach wurde in jedes Röhrchen ein gleichgrosses Volumen Bakterienbouillon wie Serumverdünnung und schliesslich in ein Röhrchen gleichgrosse Volumina physiologische Kochsalzlösung und Bakterienbouillon zur Kontrolle zugesetzt. Der Inhalt der Röhrchen wurde sorgfältig durcheinandergemischt, und die Röhrchen wurden

für 3 Stunden bei 37° in einen Wasserthermostaten gestellt, wonach das Resultat makroskopisch abgelesen wurde. Als positiv habe ich ein Ergebnis betrachtet, wenn wenigstens bei der Verdünnung 1:4 eine deutliche Reaktion vorhanden war; als Verdünnungswert ist überall die gemessene Serumverdünnung berechnet ohne Rücksicht auf die Verdünnung, die durch den Zusatz der Bakterienbouillon erfolgt ist.

Die von mir untersuchten 426 Fälle habe ich in der folgenden Tabelle (V) zusammengestellt, worin die klinische Diagnose, die Zahl der ihr entsprechenden Fälle, die Menge der negativen Befunde und die positiven Reaktionen mit der Titergrenze 1:4, 1:8 usw. angegeben sind.

Man ersieht hieraus, dass die x_{19}-Agglutination keine seltene Erscheinung ist, andererseits aber liegt es klar zutage, dass sie bei der Anwendung der obenerwähnten Methodik durchaus nicht in allen Seris nachzuweisen ist. Von den studierten Fällen reagierten bei 1 : 4 oder höher im ganzen 203, d. h. etwa 48 %. Bei 1 : 8 oder darüber noch 183, d. h. etwa 43 %. Bei der Verdünnung 1 : 16, die am nächsten der Verdünnung 1 : 25 der deutschen Forscher entspricht, erhielt ich noch 123mal eine Agglutination, entsprechend etwa 29 %. Dies ist eine viel höhere Prozentzahl, als im allgemeinen erzielt worden ist. Oettinger hat jedoch bei der Verdünnung 1 : 25 eine grössere Menge positiver Reaktionen gefunden, nämlich in 37,5 % der von ihm studierten Fälle. Bei der Verdünnung 1 : 32 erhielt ich bei 85 Seris oder in etwa 20 % der untersuchten Fälle eine Agglutination. Dies ist schon ungefähr zweimal so viel wie das von Oettinger bei 1 : 50 erzielte Resultat (9,8 %). Bei 1 : 64 reagierten noch 41 Sera, d. h. etwa 10 % der Fälle, bei 1 : 128 21, d. h. 5 %, und noch bei 1 : 256 im ganzen 10 Fälle, ja 2 von diesen bei der Verdünnung 1 : 1024. Es scheint also, dass die Titergrenze der spezifischen, für das Fleckfieber beweiskräftigen x_{19}-Agglutination bei Anwendung des gewöhnlichen lebenden x_{19}-Stammes wenigstens bei der Verdünnung 1 : 200 anzusetzen wäre, und auch dann ist das Ergebnis noch mit einer gewissen Vorsicht zu bewerten, derart dass man die Reaktion nur als ein Krankheitssymptom betrachtet, obwohl man natürlich, wie aus der Literatur hervorgeht, bisweilen, wiewohl selten, klinisch typischen Fleckfieberfällen begegnen kann, bei denen die x_{19}-Agglutination schwächer, ja auch vollständig negativ ist (Weil und Felix, Schürer und Stern, Dadej und Krahelska, Mühlens und Stojanoff, Rosenberg sowie Wolff).

Tabelle V.

Diagnose	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion								
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:640	1:1024
Actinomycosis	1	1									
Anaemia	13	10	1	2							
Angina	2			1	1						
Asthma bronchiale	1	1									
Bronchitis acuta	9	1		4	2	1		1			
„ chronica	6		1	2	1		1	1			
Carcinoma	13	11		2							
Diabetes	5	2		2		1					
Dyspepsia	13	5	3	4			1				
Endocarditis acuta	5			1		1	2		1		
Epilepsia	1	1									
Icterus catarrhalis	1	1									
Infectio acuta	8			1	1	2	3	1			
Influenza	4			1					1		2
Lepra	1					1					
Leucaemia acuta	2					1		1			
„ chronica	5	5									
Lues	53	26	6	5	5	9	2				
Malaria	2	1	1								
Melanosarcoma	1			1							
Morbus Banti	1								1		
„ Basedowii	1	1									
Nephropathia	12	7	1		2	1	1				
Neuralgia	5	3		2							
Neurosis	24	17		6		1					
Ozaena	2	1							1		
Paratyphus B	2			1				1			
Pericarditis acuta	1			1							
Peritonitis acuta	2	1			1						
Pleuritis exsudativa	9	1	1	2		4			1		
Pneumonia acuta	14	3			2	3	3	3			
Polyarthritis acuta	7			2	1	1	1	2			
„ chronica	1	1									
Sclerosis disseminata	2	2									

Tabelle V (Forts.)

Diagnose	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion								
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:640	1:1024
Septicaemia	1				1						
Tabes dorsalis	1	1									
Thrombophlebitis	1	1									
Tuberculosis	49	15	1	5	10	11	4		2	1	
Tumor cerebri	1	1									
Typhus abdominalis	4				2	1	1				
Ulcus ventriculi	3	3									
Vitium cordis	38	36		1	1						
Gebärende[1]	56	32	3	7	7	5	1	1			
Gesunde	43	32	2	7	1	1					
Summa	426	223	20	60	38	44	20	11	7	1	2

Bei der Durchsicht der in der obigen Tabelle angeführten Ergebnisse wird die Aufmerksamkeit auf das fast regelmässige Auftreten einer Agglutination bei gewissen Krankheiten gelenkt, während das Resultat bei anderen Krankheiten fast ausnahmslos negativ ist. Infolge des geringen Umfangs des Materiales lassen sich jedoch in bezug auf bestimmte Krankheiten keinerlei Schlüsse ziehen. Ich habe daher versucht, die von mir studierten Fälle in grössere Krankheitsgruppen zu verteilen, wobei ich die akuten und chronischen Infektionskrankheiten sowie die nichtinfektiösen Krankheiten als verschiedene Gruppen nehme, während die Gebärenden und Gesunden je eine Gruppe für sich bilden. Dieser Einteilung begegnen indessen in gewissen Hinsichten Schwierigkeiten, da das Material nicht mit Rücksicht auf eine solche Einteilung ausgewählt worden ist. Zu welcher Gruppe sind z. B. Krankheiten wie Leucaemia, Sclerosis disseminata oder die verschiedenartigen Nierenaffektionen zu rechnen? Über die Ätiologie der Leukämien herrscht keine Einigkeit: einige Forscher wollen sie aus endogenen Ursachen erklären (Strümpell), andere dagegen machen für sie eine exogene parasitäre Infektion verantwortlich (v. Noorden). Matthes behandelt die akute Leukämie im Zusammenhang mit den Infektions-

[1]) Von den Blutproben der Gebärenden sind neun durch Venarpunktion entnommen.

krankheiten, die chronische Leukämie in Verbindung mit den Blutkrankheiten. Da das Krankheitsbild in beiden von mir untersuchten Fällen akuter Leukämie völlig an das der Septikämie erinnerte, ist es mir am richtigsten erschienen, diese Fälle zu den akuten Infektionskrankheiten zu stellen, und demnach habe ich es für das Natürlichste gehalten, die chronischen Leukämien zu den chronischen Infektionskrankheiten zu zählen. Die parasitäre Ätiologie der Sclerosis disseminata hat in den letzten Jahren eine so kräftige Stütze erhalten, dass ich diese Krankheit unter den chronischen Infektionskrankheiten unterbringen zu dürfen geglaubt habe. Am schwierigsten war die Gruppierung bei den Nierenaffektionen. Da jedoch alle von mir zu studierenden Fälle chronisch waren und sich bei keinem einzigen klinisch irgendwelche Symptome von Infektion nachweisen liessen, habe ich es am richtigsten gefunden, diese Krankheiten zu der Gruppe der nichtinfektiösen oder der „anderen Krankheiten" zu zählen.

Auf Grund der oben auseinandergesetzten Einteilungsprinzipien habe ich die von mir untersuchten Fälle in der folgenden Tabelle (VI) zusammengestellt.

Da die Mengen der zu den verschiedenen Gruppen gehörigen untersuchten sowie positiv reagierenden Fälle von einigermassen verschiedener Art sind, habe ich, um das Auftreten der Agglutination in den verschiedenen Krankheitsgruppen besser vergleichen zu können, die aus den obigen Resultaten berechneten approximativen Prozentzahlen in der Tabelle VI a zusammengefasst.

Aus diesen Tabellen ergibt sich mit voller Deutlichkeit, dass die x_{19}-Agglutination am häufigsten bei akuten und danach bei chronischen Infektionskrankheiten und bei Gebärenden auftritt. Bei anderen Krankheiten und bei Gesunden kommt sie ziemlich gleich oft vor.

Die aus einem so kleinen Material gewonnenen Prozentzahlen können natürlich nicht als absoluter Massstab der x_{19}-Agglutinationsfrequenz betrachtet werden, aber der Unterschied zwischen den Infektionskrankheiten und den nichtinfektiösen Zuständen ist so gross und das Material immerhin umfangreich genug, um beweisen zu können, dass das Ergebnis nicht mehr lediglich auf Zufall beruhen kann, vielmehr muss die x_{19}-Agglutination, wie mehrere andere Agglutinationsreaktionen, bei den Infektionskrankheiten und speziell bei den akuten Infektionen häufiger auftreten,

Tabelle VI.

	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion								
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:640	1:1024
Akute Infektionskrankheiten	72	7	2	14	11	14	10	9	3		2
Chronische „ „	118	49	8	12	16	21	7	1	3	1	
Andere Krankheiten	137	103	5	20	3	3	2		1		
Gebärende	56	32	3	7	7	5	1	1			
Gesunde	43	32	2	7	1	1					
Summa	426	223	20	60	38	44	20	11	7	1	2

Tabelle VI a.

	Zahl der untersuchten Fälle	Negat. %	Reaktionen								
			1:4 oder darüber %	1:8 oder darüber %	1:16 oder darüber %	1:32 oder darüber %	1:64 oder darüber %	1:128 oder darüber %	1:256 oder darüber %	1:640 oder darüber %	1:1024 %
Akute Infektionskrankheiten	72	10	90	88	68	53	33	19	7	3	3
Chronische „ „	118	42	58	52	42	28	10	4	3	1	
Andere Krankheiten	137	75	25	21	7	4	2	1	1		
Gebärende	56	57	43	38	25	13	4	2			
Gesunde	43	74	26	21	5	2					
Summa	426	52	48	43	29	20	10	5	2	0,7	0,5

als bei Gesunden und an nichtinfektiösen Krankheiten Leidenden. Aber wie die Dysenterieagglutination kommt auch die x_{19}-Agglutination bei Gebärenden ziemlich oft vor. Wie aus der Tabelle VIa zu ersehen ist, bekommt man eine positive x_{19}-Agglutination bei Gebärenden ungefähr gleich oft wie bei chronischen Infektionskrankheiten und also viel öfter als bei Gesunden und an nichtinfektiösen Krankheiten Leidenden.

b) Die x_{19}-Agglutination durch Sera nichtfleckfieberkranker Menschen unter Anwendung der O- und H-Formen.

WEIL und FELIX isolierten aus alten x-Stamm-Züchtungen Kolonien, die kein progressives Oberflächenwachstum besassen. Sie nannten diese Kolonien O-Formen im Gegensatz zu der gewöhnlichen ausschwärmend wachsenden H-Form, und sie erklären, dass die O-Form fleckfieberspezifischer sei, indem sie durch das Serum des Kranken zwar langsamer, aber zu einem höheren Titer als die H-Form agglutiniert werde.

Nachdem ich den x_{19}-Stamm erhalten hatte, versuchte ich daraus mit Hilfe von Schalenkulturen die O-Form zu isolieren und erhielt auch schliesslich Kolonien, die auf Agar gezüchtet ohne progressives Oberflächenwachstum, also als O-Form wuchsen und seither diese Form etwa 1 $^1/_2$ Jahre beibehalten haben.

Da meines Wissens über die Normalagglutination der O- und H-Formen keine einzige vergleichende Uutersuchung ausgeführt worden ist, habe ich es für angebracht gehalten, über das gegenseitige Verhältnis der O- und H-Normalagglutinationsfrequenzen Aufschluss zu gewinnen zu suchen. Zu diesem Zweck habe ich 379 von den früher erwähnten Sera sowohl mit der O- als mit der H-Form studiert.

Zunächst stellte ich fest, dass die von mir isolierte O-Form, wenn sie von der aus dem Agar in die Bouillon überführten Kultur von neuem auf Agar übertragen war, regelmässig als O-Form wuchs. Erst wenn sie mehrere Generationen in Bouillon gezüchtet wurde, erhielt sie, wie die WEILsche O-Form, ihr Oberflächenwachstum zurück. Ich glaubte daher bei den Agglutinationversuchen eine vom Agar in Bouillon gesäte 24 Stunden alte O-Kultur anwenden zu dürfen. Dies tat ich umso lieber, als es schon der Einheitlichkeit wegen wünschenswert war, Bouillonkulturen anwenden zu können.

Tabelle VII.

Diagnose	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion				
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:80
Actinomycosis	1	1					
Anaemia	11	10	1				
Angina	2		2				
Bronchitis acuta	6	2	3		1		
„ chronica .	5	3	2				
Carcinoma	10	7	2			1	
Diabetes	3	2	1				
Dyspepsia	12	9	3				
Endocarditis acuta ..	4	1	1	1		1	
Epilepsia	1	1					
Infectio acuta	7	2	1		3	1	
Influenza	4	3			1		
Lepra	1			1			
Leucaemia acuta ...	2			2			
„ chronica.	5	5					
Lues	47	28	7	8	4		
Malaria	2	1	1				
Melanosarcoma	1		1				
Morbus Banti	1	1					
„ Basedowi .	1	1					
Nephropathia	12	9		2	1		
Neuralgia	4	4					
Neurosis	22	20	2				
Ozaena	2	2					
Paratyphus B	1		1				
Peritonitis acuta ...	2	1			1		
Pleuritis exsudativa	8	4	2	1	1		
Pneumonia acuta ...	12	6	3	2	1		
Polyarthritis acuta ..	6	3	1	2			
Sclerosis disseminata	2	2					
Septicaemia	1			1			
Tabes dorsalis	1	1					
Thrombophlebitis ..	1	1					
Tuberculosis	38	22	3	5	6	1	1
Tumor cerebri	1	1					

Tabelle VII (Forts.).

Diagnose	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion				
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:80
Typhus abdominalis	4		1	2		1	
Ulcus ventriculi	3	3					
Vitium cordis.....	34	34					
Gebärende	56	38	3	8	6	1	
Gesunde	43	35	5	3			
Summa	379	263	46	38	25	6	1

Wie BIEN hervorhebt, wächst die H-Form nie ganz rein, sondern enthält stets etwas von der O-Form. Um jedoch wenigstens möglichst O-freie H-Form anwenden zu können, säte ich vom Rand der Oberflächenhaut in die Bouillon aus, und solche H-Bouillon benutzte ich dann 24 Stunden alt bei meinen Agglutinationsversuchen.

Die Resultate, die ich bei den mit der O-Form untersuchten Sera erhalten habe, sind in der Tabelle VII zusammengestellt.

Hieraus ersieht man deutlich, dass die O-Form viel seltener und schwächer als der gewöhnliche x_{19} agglutiniert wird. Nur 116mal, d. h. in etwa 31%, wurde eine Agglutination bei 1 : 4 oder darüber erhalten. Bei 1 : 16 reagierten nur 8 %, also ungefähr ein Viertel von der Menge, die bei derselben Verdünnung eine Agglutination mit x_{19} gab. Bei 1 : 32 wurde die O-Form nur in 2 % der untersuchten Fälle agglutiniert, während bei dieser Verdünnung mit x_{19} in 20 % ein positives Resultat gewonnen wurde. Der höchste mit der O-Form erzielte Agglutinationstiter war 1 : 80,

Tabelle VII a.

	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion				
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:80
Akute Infektionskrankheiten .	61	23	16	11	8	3	1
Chronische „ „	102	64	12	14	10	1	
Andere Krankheiten	117	103	10	2	1	1	
Gebärende	56	38	3	8	6	1	
Gesunde	43	35	5	3			
Summa	379	263	46	38	25	6	1

Tabelle VII b.

	Zahl der untersuchten Fälle	Negat. %	Reaktion 1:4 oder darüber %	1:8 oder darüber %	1:16 oder darüber %	1:32 oder darüber %	1:80 %
Akute Infektionskrankheiten .	61	38	62	36	18	5	
Chronische „ „	102	63	37	25	12	2	1
Andere Krankheiten	117	88	12	3	2	1	
Gebärende.....	56	68	32	27	13	2	
Gesunde	43	81	19	7			
Summa	379	69	31	18	8	2	0,3

und dieser wurde nur einmal erreicht. Man darf wohl daher die O-Agglutination bei der Verdünnung 1 : 100 schon mit einiger Bestimmtheit als für Fleckfieber beweiskräftig ansehen.

Aber auch hierbei scheint eine positive Reaktion bei gewissen Krankheiten häufiger einzutreten als bei anderen. Gruppieren wir die untersuchten Fälle nach den früher angegebenen Einteilungsprinzipien, und berechnen wir aus den gewonnenen

Tabelle VIII.

Diagnose	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion 1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:640	1:1024
Actinomycosis	1	1									
Anaemia.....	11	8	1	2							
Angina	2			1	1						
Bronchitis acuta	6	1		3	1	1					
„ chronica	5		1	2	1			1			
Carcinoma	10	7		2		1					
Diabetes	3	2		1							
Dyspepsia	12	5	3	4							
Endocarditis acuta	4			1		1	1		1		
Epilepsia	1	1									
Infectio acuta	7			1	1	2	3				
Influenza	4			1					1		2
Lepra	1					1					
Leucaemia acuta	2					1		1			

Tabelle VIII (Forts.)

Diagnosis	Zahl der untersuchten Fälle	Negat.	Reaktion								
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:640	1:1024
Leucaemia chronica	5	5									
Lues	47	24	6	4	4	9					
Malaria	2	1	1								
Melanosarcoma	1			1							
Morbus Banti	1								1		
„ Basedowii	1	1									
Nephropathia	12	7	1		2	1	1				
Neuralgia	4	2		2							
Neurosis	22	17		5							
Ozaena	2	1							1		
Paratyphus B.	1			1							
Peritonitis ac.	2	1			1						
Pleuritis exsudativa	8	1	1	1		4			1		
Pneumonia acuta	12	2			2	3	3	2			
Polyarthritis acuta	6			1	1	1	1	2			
Sclerosis disseminata	2	2									
Septicaemia	1				1						
Tabes dorsalis	1	1									
Thrombophlebitis	1	1									
Tuberculosis	38	11	1	3	9	8	3		2	1	
Tumor cerebri	1	1									
Typhus abdominalis	4				2	1	1				
Ulcus ventriculi	3	3									
Vitium cordis	34	33			1						
Gebärende	56	32	3	7	7	5	1	1			
Gesunde	43	32	2	7	1	1					
Summa	379	203	20	50	35	40	14	7	7	1	2

Resultaten die approximativen Prozentzahlen, so erhalten wir die Tabellen VII a und VII b.

Aus den Tabellen erhellt, dass auch die O-Agglutination am häufigsten bei akuten Infektionskrankheiten angetroffen wird und dass auch hier ein deutlicher Unterschied in der Agglutinationsfrequenz zwischen Infektionskrankheiten und nichtinfektiösen Zuständen besteht. Aber auch mit der O-Form bekommt man bei

Tabelle VIII a.

	Zahl der untersuchten Fälle	Negat. %	Reaktion								
			1:4 oder darüber %	1:8 oder darüber %	1:16 oder darüber %	1:32 oder darüber %	1:64 oder darüber %	1:128 oder darüber %	1:256 oder darüber %	1:640 oder darüber %	1:1024 %
Akute Infektionskrankheiten	61	10	90	87	70	54	31	16	8	3	3
Chronische „ „	102	44	56	48	39	25	8	5	4	1	
Andere Krankheiten	117	75	25	21	6	3	2	1	1		
Gebärende	56	57	43	38	25	13	4	2			
Gesunde	43	74	26	21	5	2					
Summa	379	54	46	41	28	19	8	4	3	0,8	0,5

Gebärenden eine positive Reaktion ungefähr gleich oft, wie bei chronischen Infektionskrankheiten.

Die Resultate, die ich mit denselben Seris bei der H-Form als Indikator erhielt, habe ich in Tabelle VIII zusammengestellt.

Diese Tabelle erinnert sehr an Tabelle V, in der sämtliche mit dem gewöhnlichen x_{19} gewonnenen Resultate aufgeführt sind. Berücksichtigt man nur die in den Tabellen VII und VIII wiedergegebenen 379 Sera, so fallen die mit dem gewöhnlichen x_{19} und der H-Form gefundenen Resultate vollständig zusammen.

Um mit den oben erwähnten O-Agglutinationsversuchen genau vergleichbare H- oder gew. x_{19}-Agglutinationsresultate zu erhalten, habe ich in der Tabelle VIII a die gerade bei diese nauch mit der O-Form studierten Seris gewonnenen H-Agglutinationen in approximativen Prozentzahlen zusammengestellt.

Diese Ziffern entsprechen im grossen ganzen den in Tabelle VI a angeführten Ergebnissen.

Tabelle IX.

Diagnose	Titergr. bei x_{19} — O	Titergr. bei x_{19} — H
Anaemia	1:4	1:8
„	—	1:8
„	—	1:4
Angina	1:4	1:8
„	1:4	1:16
Bronchitis acuta	1:4	1:32
„ „	—	1:8
„ „	1:4	1:8
„ „	1:16	1:16
„ „	1:4	1:8
„ chronica	—	1:16
„ „	1:4	1:4
„ „	1:4	1:8
„ „	—	1:128
„ „	—	1:8
Carcinoma	1:32	1:32
„	1:4	1:8
„	1:4	1:8

Diagnose	Titergr. bei x_{19} — O	Titergr. bei x_{19} — H
Diabetes	1:4	1:8
Dyspepsia	—	1:4
„	—	1:4
„	—	1:4
„	1:4	1:8
„	1:4	1:8
„	1:4	1:8
„	—	1:8
Endocarditis acuta	—	1:256
„ „	1:4	1:8
„ „	1:8	1:32
„ „	1:32	1:64
Infectio „	—	1:16
„ „	—	1:8
„ „	1:4	1:32
„ „	1:16	1:32
„ „	1:16	1:64
„ „	1:16	1:64

Tabelle IX (Forts.).

Diagnose	Titergr. bei x_{19} — O	Titergr. bei x_{19} — H
Infectio acuta	1:32	1:64
Influenza	—	1:8
„	—	1:1024
„	—	1:1024
„	1:16	1:256
Lepra	1:8	1:32
Leucaemia acuta	1:8	1:32
„ „	1:8	1:128
Lues	1:4	1:16
„	1:4	1:4
„	1:4	1:4
„	1:4	1:4
„	1:4	1:16
„	1:4	1:32
„	1:4	1:8
„	1:8	1:8
„	1:8	1:32
„	1:8	1:8
„	1:8	1:16
„	1:8	1:32
„	1:8	1:8
„	1:8	1:16
„	1:8	1:32
„	1:16	1:32
„	1:16	1:32
„	1:16	1:32
„	1:16	1:32
„	—	1:32
„	—	1:4
„	—	1:4
„	—	1:4
Malaria	1:4	1:4
Melanosarcoma	1:4	1:8
Morbus Banti	—	1:256
Nephropathia	1:8	1:16
Nephropathia	1:8	1:64
„	1:16	1:32
„	—	1:4
„	—	1:16
Neuralgia	—	1:8
„	—	1:8
Neurosis	—	1:8
„	1:4	1:8
„	1:4	1:8
„	—	1:8
„	—	1:8
Ozaena	—	1:256
Paratyphus B.	1:4	1:8
Peritonitis acuta	1:16	1:16
Pleuritis exsudativa	—	1:32
„ „	—	1:256
„ „	1:4	1:8
„ „	1:4	1:32
„ „	1:8	1:32
„ „	1:16	1:32
„ „	—	1:4
Pneumonia acuta	1:4	1:32
„ „	1:4	1:32
„ „	1:4	1:16
„ „	1:8	1:64
„ „	1:8	1:64
„ „	1:16	1:128
„ „	—	1:128
„ „	—	1:16
„ „	—	1:32
„ „	—	1:64
Polyarthritis	1:4	1:8
„ „	1:8	1:128
„ „	1:8	1:128
„ „	—	1:64

Tabelle IX (Forts)

Diagnose	Titergr. bei x_{19} — O	Titergr. bei x_{19} — H
Polyarthritis acuta	—	1:32
„	—	1:16
Septicaemia	1:8	1:16
Tuberculosis	—	1:16
„	—	1:256
„	—	1:256
„	1:4	1:32
„	1:4	1:16
„	1:4	1:16
„	1:8	1:16
„	1:8	1:32
„	1:8	1:32
„	1:8	1:16
„	1:8	1:32
„	1:16	1:32
„	1:16	1:32
„	1:16	1:32
„	1:16	1:64
„	1:16	1:64
„	1:32	1:64
„	1:80	1:640
„	—	1:16
„	—	1:16
„	—	1:16
„	—	1:16
„	—	1:4
„	—	1:8
„	—	1:8
„	—	1:8
Typhus abdominalis	1:4	1:16
„ „	1:8	1:32
„ „	1:8	1:16
„ „	1:32	1:64
Vitium cordis	—	1:16

Diagnose	Titergr. bei x_{19} — O	Titergr. bei x_{19} — H
Gebärende	1:8	1:32
„	—	1:4
„	—	1:16
„	1:16	1:16
„	1:8	1:16
„	1:16	1:32
„	1:8	1:32
„	1:16	1:64
„	1:32	1:128
„	1:8	1:16
„	1:8	1:16
„	1:4	1:8
„	—	1:4
„	—	1:4
„	—	1:8
„	—	1:8
„	1:4	1:8
„	1:8	1:8
„	1:8	1:8
„	1:16	1:32
„	1:8	1:16
„	1:16	1:32
„	1:16	1:16
„	1:4	1:8
Gesunde	1:4	1:8
„	1:4	1:8
„	1:4	1:4
„	1:4	1:8
„	1:4	1:8
„	1:8	1:16
„	1:8	1:32
„	1:8	1:8
„	—	1:4
„	—	1:8
„	—	1:8

Da die H-Agglutination, wie erwähnt, in ganz denselben Fällen und ebenso kräftig wie die gew. x_{19}-Agglutination auftritt, ist also das Verhältnis zwischen den O- und H-Agglutinationsfrequenzen dasselbe wie zwischen dem Auftreten der O- und gew. x_{19}-Agglutinationen, d. h. die H-Agglutination ist viel häufiger wiederzufinden und ist im allgemeinen auch viel kräftiger.

Um das gegenseitige Verhältnis der O- und H-Agglutinationen in jedem einzelnen Fall vergleichen zu können, habe ich in der Tabelle IX alle die Fälle zusammengestellt, die bei einer der beiden Formen eine Reaktion gegeben haben. Bei jedem Fall habe ich sowohl die mit der O- als die mit der H-Form erhaltene Titergrenze angegeben.

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, dass alle die Sera, welche die O-Form agglutiniert haben, mit der H-Form zum mindestens auf einen ebenso hohen Titer reagieren. Gewöhnlich wird die H-Form höher agglutiniert, und manche Sera agglutinieren ausschliesslich die H-Form und bringen die O-Form nicht zur Ausflockung. Dies könnte natürlich darauf beruhen, dass die O-Form durch Nicht-Fleckfiebersera schwerer agglutinierbar wäre, aber dabei würde man erwarten, dass wenigstens das Verhältnis der O- und H-Agglutinationstiter zueinander in verschiedenen Fällen ungefähr dasselbe wäre. Dies ist es jedoch nicht. Im Gegenteil variiert auch bei den Sera, die beide Formen ausfällen, das Verhältnis der O- und H-Agglutinationstiter zueinander zwischen 1:1 und 1:16. Besonders bemerkenswert sind ferner die Fälle, welche die H-Form hoch, bis 1:1024, agglutiniert, aber mit der O-Form ein vollständig negatives Resultat gegeben haben. Zur Erklärung dieses Verhaltens könnte man vielleicht annehmen, dass das Nährsubstrat irgendwie auf die Agglutinabilität einwirke, denn es ist ja verschiedentlich festgestellt worden, dass gerade die x_{19}-Agglutination in hohem Grade von der Beschaffenheit des Nährsubstrates und auch von anderen äusseren Faktoren abhängig ist. Eine solche Annahme scheint jedoch im Hinblick auf die oben referierten Versuche recht wenig wahrscheinlich, weil beide Formen nebeneinander auf gleichartigen, zu gleicher Zeit angefertigten Nährsubstraten gezüchtet und zu den Versuchen stets beide in gleichalten Kulturen verwandt worden sind. Dann müsste, wenn die Agglutinabilität der O-Form, die doch nach früheren Untersuchungen gegenüber äusseren Faktoren resistenter ist, eine Abnahme zeigt, auch die H-Agglutination schwächer eintreten.

Gegen jene Annahme spricht ferner, dass bei gleichzeitiger Untersuchung mehrerer Sera unter Anwendung derselben Bakterienkulturen eines der studierten Sera beide Formen agglutiniert, ein anderes mit beiden ein negatives Resultat gegeben und schliesslich ein drittes nur mit der H-Form kräftig reagiert hat. Beispielshalber seien die folgenden Versuchsreihen angeführt.

1. Von den gleichzeitig studierten:
   Bronchitis chr. reagierte mit der H-Form bei 1 : 128, mit der O-Form negativ.
   Tuberculosis mit H bei 1 : 64 und mit O bei 1 : 16.
   Nephritis mit beiden negativ.
2. 2 Influenzafälle mit H bei 1:1024, mit O negativ.
   Ozaena mit H bei 1:256, mit O negativ.
   Tuberculosis mit H bei 1:640, mit O bei 1:80.
   Carcinoma mit beiden negativ.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass bei Anwendung desselben Indikators das Verhältnis der O- und H-Agglutinationen bei verschiedenen Seris ein verschiedenartiges ist. Diese Differenz muss wohl also darauf beruhen, dass das quantitative Verhältnis der O- und H-Agglutinine in den Seris Nichtfleckfieberkranker recht wechselnd ist.

c) Die x_{19}-Agglutination durch nichtspezifische Sera des Kaninchens unter Anwendung des gewöhnlichen x_{19} und der O- und H-Formen.

Da nun also die nichtspezifische WEIL-FELIXsche Reaktion beim Menschen offenbar bei akuten Infektionskrankheiten häufiger eintritt als bei Gesunden, habe ich versucht, mir wenigstens eine gewisse Vorstellung von der x_{19}-Agglutination bei Gesunden und mit verschiedenartigen Antigenen behandelten Kaninchen zu bilden, zumal die Vergleichung zwischen Gesunden und Infizierten bei Versuchstieren viel leichter ist als bei Menschen, die meist doch früher irgendwelche Infektionskrankheiten durchgemacht haben, obwohl sie bei Gelegenheit der Untersuchung gesund waren.

Nach BÜRGI agglutiniert das Serum des Kaninchens normalerweise den Proteus vulgaris bei der Verdünnung 1 : 2; MAMLOK erhielt eine Reaktion noch bei 1 : 4. Über das Auftreten der nichtspezifischen x_{19}-Agglutination bei Kaninchen habe ich in der

Literatur keine einzige Untersuchung gefunden, und schon darum war es von Interesse, gerade mit x_{19} Untersuchungen am Kaninchenserum anzustellen.

Zunächst studierte ich nach der früher referierten Methodik das Serum von 20 gesunden $^1/_2$—1 Jahr alten Kaninchen sowohl mit der O- als mit der H-Form und dem gewöhnlichen x_{19}. In je-

Tabelle X.

Kaninchen Nr.	Kaninchen immunisiert mit	Titergrenze bei		
		gewöhnl. x_{19}	x_{19} — O	x_{19} — H
1	B. typhi	1:4	—	1:4
2	„	—	—	—
3	„	—	—	—
4	B. paratyphi B.	1:32	1:16	1:32
5	„	—	—	—
6	„	1:32	1:16	1:32
7	„	1:1024	1:128	1:1024
8	B. Coli	1:8	1:4	1:8
9	V. Metschnikoffi	1:32	1:16	1:32
10	„	1:16	1:16	1:16
11	Menschenserum	—	—	—
12	„	—	—	—
13	Kuhserum	—	—	—
14	„	—	—	—
15	Pferdeserum	—	—	—
16	„	—	—	—
17	Schafserum	—	—	—
18	„	—	—	—
19	Blutkörperchen des Schafs	—	—	—
20	„	1:4	—	1:4

dem Fall erhielt ich bei allen Formen schon mit der Verdünnung 1:4 ein vollständig negatives Resultat. Danach wurden die Kaninchen durch intravenöse Injektionen immunisiert: 3 mit B. typhi, 4 mit B. paratyphi B., 2 mit Vibrio Metschnikoffi, 1 mit B. coli und je 2 mit Menschenserum, Pferde-, Kuh- und Schafserum und mit Blutkörperchen vom Schaf. Nach Abschluss der Immunisation untersuchte ich die Sera von neuem, und dabei studierte ich mit denselben Bakterienkulturen nebeneinander eine vor der Immunisation

entnommene, im Eisschrank aufbewahrte Serumprobe und eine nach der Immunisation entnommene Probe, um die eventuelle Einwirkung der Immunisation auf die x_{19}-Agglutination festzustellen. Die vor der Immunisation entnommenen Proben gaben auch jetzt ein negatives Resultat. Die Ergebnisse, die ich mit den nach Abschluss der Immunisation entnommenen Proben gewonnen habe, sind in der Tabelle X zusammengestellt.

Aus der Tabelle ersehen wir, dass das Serum der mit verschiedenen Bakterien infizierten Kaninchen verhältnismässig oft x_{19} agglutiniert, während die Seruminjektion in dem Serum des Kaninchens keine x_{19} fällende Eigenschaften hervorzurufen vermag. Besonders bemerkenswert ist das mit Paratyphus immunisierte Kaninchen, das x_{19} bis zu der Verdünnung 1:1024 agglutiniert. Dies ist darum von besonderem Interesse, weil gerade bei paratyphuskranken Menschen früher verhältnismässig oft eine relativ kräftige WEIL-FELIXsche Reaktion konstatiert worden ist (ROSENBERG, WOLFF, TSCHIPEFF und FÜRST).

Die Zahl der Versuche — im ganzen 20 Kaninchen — ist so gering, dass sie an sich keine Schlussfolgerungen erlaubt. Es scheint jedoch, als ob auch dieses kleine Material den von mir mit Menschenseris gewonnenen Resultaten eine Stütze verliehe, in dem Sinn nämlich, dass die x_{19}-Agglutination bei infektiösen Zuständen häufiger anzutreffen ist als sonst.

d) Das agglutinatorische Verhalten erwärmter und formalinisierter x_{19}-Bazillen und Traubenzucker-, Karbol- und Blutagarkulturen bei Sera nichtfleckfieberkranker Menschen und immunisierter Kaninchen.

Um die WEIL-FELIXsche Reaktion zu vereinfachen und den event. Missstand zu beseitigen, welcher vielleicht eintreten kann, wenn man bei der Anwendung lebender Bakterien jeden Tag mit einer verschiedenen Bakterienkultur arbeitet und daher nicht vollständig untereinander vergleichbare Resultate erhält, wie bei andauernderer Benutzung derselben Kultur, haben mehrere Forscher sich bemüht, ein x_{19}-Diagnostikum von der Art des Fickerschen Typhusdiagnostikums ausfindig zu machen.

DIETRICH versuchte durch Erwärmung auf 56° oder durch Zusatz von Formalin oder Karbol eine solche lange haltbare Bak-

terienemulsion zu erzielen, aber die mit diesen Mitteln dargestellten Emulsionen verloren ihre Agglutinabilität fast vollständig.

Csépai, Schiff und Sachs kamen unabhängig voneinander zu dem Resultat, dass x_{19}, wenn er auch bei Erwärmung auf 56° seine Agglutinabilität mit den Fleckfieberseris verliert, dieselbe doch wiedergewinnt, wenn die Erwärmung bis zu einer höheren Temperatur fortgesetzt wird. Csépai erwärmte 2 St. auf 62—63°, Schiff 2—30 Min. auf 100° und Sachs 1 St. auf 80°. Dadurch wurden gut agglutinierbare und gut haltbare Bakterienemulsionen erzielt. Sachs und Csépai empfahlen noch zur Herstellung des Diagnostikums die O-Form. Nach Sachs erfolgt die Agglutination mit erwärmten Bakterien auf dieselbe Weise wie mit der O-Form von Weil und Felix: langsamer, aber oft auf einen höheren Titer als mit lebenden Bakterien.

Csépai, Schiff, Sachs, Werner und Leoneanu, Wilenko, Deszimirovics, Jakobitz, Braun und Salomon sowie Wolff haben konstatiert, dass die erwärmten Diagnostika durch die Fleckfiebersera, wenn auch langsamer, so doch ebenso kräftig, ja oft auf einen höheren Titer agglutiniert werden als die lebenden x_{19}-Bazillen.

Bei den Kontrollsera hat Csépai mit erwärmten Bakterien im allgemeinen eine schwächere Reaktion als mit lebenden erhalten. Sachs und Wolff hinwieder haben mit erwärmten öfter nichtspezifische Reaktionen beobachtet.

Mit den Immunsera des Kaninchens haben Csépai und Jakobitz keinen Unterschied in der Agglutinabilität zwischen lebenden und erwärmten Bakterien wahrgenommen. Dagegen werden nach den Untersuchungen von Braun und Salomon die erwärmten Bakterien schwächer agglutiniert als die lebenden.

Bei den oben referierten Vergleichen ist im allgemeinen ein Diagnostikum zur Anwendung gekommen, das aus gut agglutinierbarer x_{19}-Kultur dargestellt ist, und ferner ist kontrolliert, dass das Diagnostikum gut agglutiniert wird, während die lebend gebrauchte x_{19}-Kultur in dieser Hinsicht nicht nachgeprüft worden ist. Ausserdem ist die Beobachtungszeit bei den erwärmten Bakterien viel länger gewesen als bei den lebenden. Infolgedessen können die bei den Vergleichen erhaltenen Resultate theoretisch nicht als völlig vergleichbar gelten, denn man gewinnt aus ihnen keine klare Vorstellung von dem Einfluss der Erwärmung auf die x_{19}-Agglutinabilität.

Für die Beleuchtung der Frage wäre es wünschenswert gewesen, Vergleiche sowohl mit den Sera Fleckfieberkranker als mit denen der anderen Patienten anstellen zu können. Leider habe ich kein Fleckfieberserum zur Untersuchung erhalten, da aber auch die Parallelversuche mit den Sera nichtfleckfieberkranker Menschen und x_{19}-Immunsera des Kaninchens zur Aufklärung der Frage beitragen können, habe ich während derselben Beobachtungszeit und unter Anwendung derselben Bakterienkultur das Verhalten dieser Sera gegenüber den lebenden und den erwärmten Bakterien verglichen. Die Versuche waren so angeordnet, dass eine 24 Stunden alte Bakterienbouillonkultur in zwei geteilt wurde; die eine Hälfte wurde 1 St. auf 80° (Sachs) erwärmt, und die andere Hälfte wurde während der Zeit im Eisschrank aufbewahrt. Zur

Tabelle XI.

	Untersucht	Negat.	Reaktion								
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:640	1:1024
Lebende Bakterien ...	51	14	1	3	6	8	6	4	6	1	2
1 St. auf 80° erwärmte Bakterien	51	42	4	2	2	1					

gleichen Zeit wurden dann sowohl die lebenden als die erwärmten Bakterien den Serumverdünnungen zugefügt und die Röhrchen bei 37° in den Wasserthermostaten gestellt. Das Resultat wurde bei den Menschensera nach 3 St. und bei den Kaninchenimmunsera nach 2 St. makroskopisch abgelesen.

Sera von Menschen, die an verschiedenartigen Krankheiten litten, wurden von mir 51 untersucht. Von diesen reagierten mit lebenden Bakterien bei 1:4 oder darüber 37. Erwärmte Bakterien agglutinierten nur 9. Die Ergebnisse habe ich in Tabelle XI zusammengestellt.

Hieraus ersehen wir, dass der höchste Titer bei den erwärmten Bakterien 1 : 32 ist, und auch dieser wurde nur einmal erreicht, während mit den lebenden Bakterien bei 1 : 32 oder darüber 27 Sera reagiert haben.

Vergleicht man jedes Serum einzeln, so tritt dieselbe Disproportion in der Agglutination der lebenden und der erwärmten Bakterien zutage, die beim Vergleich der H- und O-Formen konstatiert wurde. Alle die Sera, welche lebende Bakterien bei 1 : 256

oder darüber agglutinierten, gaben mit erwärmten Bakterien ein negatives Resultat. Die Sera hinwieder, welche mit erwärmten Bakterien reagierten, agglutinierten regelmässig auch die lebenden, aber das Verhältnis der erreichten Titergrenzen ist auch in diesen Fällen nicht konstant, sondern schwankt zwischen 1 : 2 und 1 : 8, wie dies aus der Tabelle XII hervorgeht, in der alle die Fälle zusammengestellt sind, welche mit erwärmten Bakterien eine Agglutination gegeben haben.

Tabelle XII.

Fall Nr.	Titergrenze bei	
	1 St. auf 80° erwärmtem x_{19}	lebendem x_{19}
1	1 : 4	1 : 32
2	1 : 4	1 : 32
3	1 : 4	1 : 32
4	1 : 4	1 : 16
5	1 : 8	1 : 32
6	1 : 8	1 : 64
7	1 : 16	1 : 32
8	1 : 16	1 : 32
9	1 : 32	1 : 128

Die erwärmten Bakterien werden also durch Nicht-Fleckfiebersera viel weniger häufig und regelmässig schwächer ausgeflockt als die lebenden. Dies ist auch ganz natürlich, will man einmal die erwärmten Bakterienkulturen mit der Weilschen O-Form parallelisieren (Sachs), welche fleckfieberspezifischer (Weil) ist und durch das Nicht-Fleckfieberserum weniger häufig als der gewöhnliche x_{19} gefällt wird.

Der Vergleich der Agglutinabilität der lebenden und erwärmten Bakterien mit x_{19}-Immunserum von 16 Kaninchen gab die in Tabelle XIII mitgeteilten Resultate.

Die erwärmten Bakterien wurden also viel schlechter als die lebenden agglutiniert. Der Unterschied zwischen den mit lebenden und erwärmten Bakterien erhaltenen Endtitern ist noch grösser, als er sich in der Untersuchung von Braun und Salomon darstellt. Das dürfte auf der Kürze der von mir angewandten Beobachtungszeit beruhen, da Braun und Salomon die Ergebnisse erst nach 24 St. abgelesen haben.

Tabelle XIII.

Kaninchen Nr.	Titergrenze bei	
	1 St. auf 80° erwärmtem x_{19}	lebendem x_{19}
1	1:200	1:25600
2	1:800	1:12800
3	1:400	1:6400
4	1:800	1:3200
5	1:100	1:3200
6	1:100	1:3200
7	1:1600	1:12800
8	1:3200	1:25600
9	1:1600	1:6400
10	1:3200	1:25600
11	1:1600	1:12800
12	1:200	1:20000
13	1:200	1:20000
14	1:200	1:20000
15	1:200	1:50000
16	1:500	1:50000

Vergleichen wir das gegenseitige Verhältnis der mit erwärmten und lebenden Bakterien gefundenen Endtiter z. B. zwischen den Seris 1 und 8 oder 4 und 5, so bemerken wir, dass auch hier dieselbe Disproportion herrscht, die bei den Menschenseris konstatiert wurde: die Sera, welche lebende Bakterien gleich kräftig agglutinieren, verhalten sich zu den erwärmten in ganz verschiedener Weise. Die Agglutination ist mit den erwärmten Bakterien bald stärker bald schwächer, ganz unabhängig davon, ob die lebenden Bakterien stark oder schwach agglutiniert wurden. Dieses dürfte darauf beruhen können, dass kein konstantes Verhältnis zwischen der Agglutinabilität der erwärmten und lebenden *Kulturen* besteht, sondern dass eine Kultur, die lebend schlecht agglutiniert wird, erwärmt vielleicht besser agglutiniert wird, als eine lebend gut agglutinierbare Kultur, wenn sie erwärmt wird (SCHIFF). Aber die Ursache der Disproportion kann auch in demselben Umstand liegen, der das Missverhältnis zwischen den O- und H-Agglutinationen hervorruft, darin nämlich, dass in den *Seris* quantitativ verschiedene Mengen Agglutinin gegenüber erwärmten und lebenden Bakterien vorhanden sind.

Schürer und Stern haben durch Zusatz von 1 % Formalin zu einer Bakterienemulsion ein Diagnostikum dargestellt, das sie zur mikroskopischen Weil-Felixschen Reaktion empfehlen. Obwohl sich jedoch die mit Formalin konservierte Bakterienkultur nicht zur makroskopischen Diagnostik des Fleckfiebers eignet (Dietrich), wird das Formalin so allgemein zur Aufbewahrung anderer Bakterienkulturen gebraucht, dass ich es angebracht gefunden habe, auch das Verhalten von Normal-Menschensera und Immunsera des Kaninchens zu den formalinisierten x-Bazillen zu studieren. Ich teilte bei jedem Versuche immer die 24 Stunden alte Bakterienbouillonkultur in zwei Teile. Zu der einen Hälfte setzte ich 0,3 % Formalin hinzu, welche Menge im hiesigen Laboratorium zum Konservieren von Typhus- und Paratyphusbouillons verwendet wird. Den anderen Teil benutzte ich so, wie er war. Unter Parallelanwendung von formalinisierten und lebenden Bakterien untersuchte ich dann 47 Menschensera. Von diesen reagierten mit lebenden Bakterien 10 bei der Verdünnung 1 : 8, 3 bei 1 : 16, 5 bei 1 : 32, 6 bei 1 : 64, 4 bei 1 : 128 und 1 bei 1 : 640. Nur das letzte der Sera, das lebende Bakterien bei 1 : 640 agglutinierte, reagierte mit formalinisierten Bakterien bei der Verdünnung 1 : 64, alle übrigen 46 Sera gaben ein völlig negatives Resultat schon bei 1 : 4.

Immunsera des Kaninchens untersuchte ich mit formalinisierten Bakterien parallel mit den lebenden im ganzen 9. Die Resultate erhellen aus der folgenden Tabelle (XIV).

Tabelle XIV.

Serum Nr.	Titergrenze bei	
	lebendem x_{19}	formal. x_{19}
1	1 : 20000	1 : 5000
2	1 : 20000	1 : 5000
3	1 : 20000	1 : 10000
4	1 : 50000	1 : 10000
5	1 : 50000	1 : 10000
6	1 : 50000	1 : 10000
7	1 : 20000	1 : 5000
8	1 : 20000	1 : 5000
9	1 : 2000	0

Von den Immunseris des Kaninchens reagierten also mit formalinisierten Bakterien 8, obwohl alle eine viel schwächere Reaktion gaben als mit lebenden Bakterien. Ein O-Immunserum — durch Immunisation mit einer $^1/_2$ St. auf 100° erwärmten Bakterienemulsion erhalten — war schon bei der Verdünnung 1 : 25 vollständig negativ.

Weiter untersuchte ich noch 13 Menschensera unter Anwendung derselben Bakterienbouillon sowohl lebend als formalinisiert und gleichzeitig noch 1 St. auf 80° erwärmt, um das Verhalten der Sera zu den formalinisierten und erwärmten Bakterien zu vergleichen. Die dabei gewonnenen Resultate habe ich in den Tabellen XV und XV a wiedergegeben.

Tabelle XV.

	Untersucht	Negat.	Reaktion				
			1:4	1:32	1:64	1:128	1:640
Lebender x_{19}	13	2		4	3	3	1
1 St. auf 80° erwärmter x_{19}	13	10	2	1			
Formalinisierter x_{19}	13	12			1		

Tabelle XV a.

Serum Nr.	Titergrenze bei		
	lebendem x_{19}	formal. x_{19}	1 St. auf 80° erwärmt. x_{19}
1	1:32	0	1:4
2	1:32	0	0
3	1:32	0	0
4	1:32	0	0
5	1:64	0	1:4
6	1:64	0	0
7	1:64	0	0
8	1:128	0	0
9	1:128	0	0
10	1:128	0	1:32
11	1:640	1:64	0

Die Zahl der untersuchten Fälle ist gering, aber auch dieses Material genügt, um zu zeigen, dass die Sera an verschiedenartigen Krankheiten leidender Menschen sich gegenüber erwärmten und

formalinisierten Bakterien auf verschiedene Weise verhalten. Das Serum, welches mit formalinisierten Bakterien reagierte, gab mit erwärmten ein völlig negatives Resultat, und umgekehrt reagierten erwärmte Bakterien ausfällende Sera mit formalinisierten negativ. Natürlich kann man Sera finden, die mit auf beiderlei Weise behandelten Bakterien reagieren, aber auf Grund dieser Versuche leuchtet ein, dass die Reaktion mit erwärmten und die mit formalinisierten Bakterien nicht parallel laufen. Dagegen agglutinieren alle positiv reagierenden Sera lebende Bakterien.

Bei einem auf gleiche Weise ausgeführten Studium von 7 Kaninchenimmunsera erhielt ich die in der folgenden Tabelle (XVI) angegebenen Resultate.

Tabelle XVI.

Serum Nr.	Titergrenze bei		
	lebendem x_{19}	formal. x_{19}	1 St. auf 80° erwärmt. x_{19}
1	1:20000	1:5000	1:200
2	1:20000	1:5000	1:200
3	1:20000	1:10000	1:200
4	1:50000	1:10000	1:200
5	1:50000	1:10000	1:200
6	1:50000	1:10000	1:200
7	1:2000	0	1:500

Von diesen Sera reagierten also 6 mit allen Bakterienformen. Am besten wurden die lebenden Bakterien agglutiniert, am schlechtesten die erwärmten. Die formalinisierten wurden besser ausgefällt als die erwärmten. Ein Serum dagegen — das obenerwähnte O-Immunserum, welches durch Einspritzung von $^1/_2$ St. auf 100° erwärmten Bakterien erhalten war — agglutinierte erwärmte Bakterien relativ gut, ohne überhaupt auf die formalinisierten einzuwirken.

Die Verschiedenheit der Reaktion bei den auf verschiedenerlei Weise behandelten Bakterien kann ja eine verschiedene Ursache haben, sie könnte aber darauf beruhen, dass das Formalinisieren und das Erwärmen verschiedene Rezeptoren quantitativ in verschiedenem Verhältnis destruieren würden. Das Formalin würde in erster Linie den O-Rezeptor vernichten, und deshalb würde man mit

formalinisierten Bakterien ein negatives Resultat erhalten, wenn man Fleckfieber- oder O-Immunsera anwendete, die in erster Linie O-Agglutinine enthalten. Die Normalsera und die gewöhnlichen x_{19}-Immunsera dagegen, in denen reichlich H-Agglutinine vorhanden sind, würden mit formalinisierten Bakterien reagieren, in denen dann die H-Rezeptoren grossenteils zurückblieben. Beim Erwärmen würden zunächst die H-Rezeptoren verschwinden, während die O-Rezeptoren wenigstens zum grossen Teil zurückbleiben würden. Daher würden sie gut von den Fleckfieber- und O-Immunseris agglutiniert werden.

SACHS und SCHIFF empfehlen, wie erwähnt, als durch Erwärmen dargestelltes x_{19}-Fleckfieberdiagnostikum die reine O-

Tabelle XVII.

	Untersucht	Negat.	Reaktion									
			1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:80	1:128	1:256	1:640	1:1024
Lebender x_{19}-O	39	36	1	1				1				
1 St. auf 80° erwärmt. x_{19}-O	39	34	2	3								
Lebender x_{19}	39	12	1	3	6	4	3		1	6	1	2
1 St. auf 80° erwärmt. x_{19}	39	33	2	2	2							
Traubenzuckerbouillonkultur von x_{19}	39	36		2				1				

Form, weil ein solches Diagnostikum bei Fleckfiebersera besser reagiere als das gewöhnliche x_{19}-Diagnostikum. Nach SACHS und SCHLOSSBERGER beeinflusst das Erwärmen die Agglutinabilität der O-Form viel weniger als die der H-Form. Daher habe ich auch das Verhalten verschiedener Sera gegenüber der O-Form in lebendem Zustand und 1 St. auf 80° erwärmt untersucht. Die Vergleiche habe ich mit 39 Menschenseris gemacht, mit denen ich die in Tabellen XVII und XVII a angeführten Resultate erhielt.

Es scheint, dass die O-Form erwärmt ebenso gut wie lebend agglutiniert wird. Eine Ausnahme macht jedoch ein Serum, das die lebende O-Form bei 1:80 agglutinierte, aber mit der erwärmten ein negatives Resultat gab.

Auch die Agglutinationsresultate mit gewöhnlichem x_{19}, lebend und 1 St. auf 80° erwärmt, bei denselben Sera habe ich in den Tabellen XVII und XVII a wiedergegeben, und die Zahl und In-

Tabelle XVII a.

Serum Nr.	Titergrenze bei				
	X_{19}-O		gewöhnlichem x_{19}		Traubenzucker-bouillon-kultur von x_{19}
	Lebend	1 St. auf 80° erw.	Lebend	1 St. auf 80° erw.	
1	1:4	1:8	1:32	1:8	1:8
2	1:8	1:8	1:32	1:16	1:8
3	1:80	0	1:640	0	1:80
4	0	1:4	1:8	0	0
5	0	1:4	1:8	0	0
6	0	1:8	1:64	1:8	0
7	0	0	1:16	1:4	0
8	0	0	1:32	1:4	0
9	0	0	1:32	1:16	0

tensität der positiven Resultate scheint bei dem erwärmten x_{19} eine ziemlich ähnliche wie bei Verwendung der O-Form zu sein.

Zu ungefähr gleichartigen Ergebnissen kam ich beim Vergleich des Verhaltens von 6 Kaninchenimmunseris zu lebenden und erwärmten x_{19}-Bazillen und zu der O-Form. Die dabei gewonnenen Resultate habe ich in Tabelle XVIII zusammengefasst.

Tabelle XVIII.

Serum Nr.	Titergrenze bei			
	X_{19}-O		gewöhnlichem x_{19}	
	Lebend	1 St. auf 80° erw.	Lebend	1 St. auf 80° erw.
1	1:25 600	1:50	1:25 600	1:200
2	1:12 800	1:800	1:12 800	1:800
3	1:6 400	1:400	1:6 400	1:400
4	1:1 600	1:400	1:3 200	1:800
5	1:400	1:25	1:3 200	1:100
6	1:1 600	1:100	1:3 200	1:100

Bei einem Vergleich derselben Sera mit der H-Form in lebendem und erwärmtem Zustand ergaben sich ungefähr dieselben Resultate wie bei Anwendung des gewöhnlichen x_{19}-Bazillus.

Weltmann und Seufferfeld, Schiff, Schiff und Nathorff, Michaelis sowie van der Reis haben konstatiert, dass x_{19} auf

Traubenzuckeragar gezüchtet vorwiegend als O-Form wächst und durch Fleckfieberserum besser agglutiniert wird als der auf gewöhnlichem Agar gezüchtete x_{19}. Durch Immunsera wird die Traubenzuckeragarkultur zwar bis zur Titergrenze, aber langsamer und unvollständiger als die gewöhnliche x_{19}-Agarkultur agglutiniert (Weltmann und Seufferfeld). Da alle früheren Agglutinationsversuche zum Vergleich der Traubenzuckeragar- und der gewöhnlichen Agarkulturen mit Fleckfieber- und x_{19}-Immunseris ausgeführt worden sind, war es von Interesse, das gegenseitige Verhalten der Traubenzucker- und der gewöhnlichen Kultur auch mittels Sera von nichtfleckfieberkranken Menschen zu vergleichen. Zu diesem Zweck untersuchte ich die früher erwähnten 39 Menschensera auch mit Traubenzuckerbouillonkulturen, in welchen ja die Proteusbazillen wie auf Traubenzuckeragar vorzugsweise als O-Form wachsen (Weltmann und Seufferfeld). Zunächst isolierte ich auf 2% Traubenzuckeragar aus einer x_{19}-Kultur eine ohne Oberflächenwachstum wachsende Kolonie, die ich dann weiter auf Traubenzuckeragar züchtete. Von einer solchen Traubenzuckeragarkultur säte ich für die Agglutinationsversuche in 2% Traubenzuckerbouillon aus und verwandte die Bouillonkultur ebenso wie gewöhnliche Bouillonkultur 24 St. alt. Von den untersuchten Fällen gaben 36 ein negatives Resultat schon bei 1:4. 2 reagierten bei 1:8 und 1 bei 1:80. Das Ergebnis, wie es auch aus den Tabellen XVII und XVIIa erhellt, ist also ungefähr dasselbe wie das bei Anwendung der O-Form gewonnene. Auch gegenüber den Kaninchenimmunsera verhielt sich die Traubenzuckerbouillonkultur auf die gleiche Weise wie die gewöhnliche O-Kultur.

Braun und Salomon sowie Schaeffer haben durch Züchtung von x_{19} auf 0,1% Karbolagar eine Kultur erhalten, die sich agglutinatorisch und kulturell wie die Weilsche O-Form verhält.

Beim Vergleich der Agglutinabilität der Karbolagarkulturen und der auf gewöhnlichem Agar gezüchteten x_{19}-Bazillen durch Normalmenschensera und Kaninchenimmunsera erhielt ich ähnliche Resultate wie Braun und Salomon und Schaeffer: die Karbolbakterien wurden auf dieselbe Weise wie die O-Form agglutiniert. Bei diesen Versuchen gebrauchte ich, da früher als Karbolbakterien nur Agarkulturen verwendet worden sind, Agarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung emulgiert. Die Emul-

sionen verglich ich untereinander und in der Stärke einer 24 St. alten x_{19}-Bouillonkultur und verwandte von ihnen bei der Agglutination ebenso grosse Volumina wie von der Serumverdünnung.

Sick beobachtete, dass, wenn man den Typhusbazillus in Blutagar züchtet, dessen Agglutinabilität abnimmt. Gay fand bei Züchtung in 10% Blutagar einen völlig inagglutinablen Typhusbazillenstamm schon nach zwei Generationen; durch Immunisation eines Kaninchens mit diesem inagglutinablen Typhusstamm erhielt er ein Immunserum, das sowohl die zur Immunisation gebrauchten als auch eine gewöhnliche Typhusbazillenkultur agglutinierte. Da der Umstand, dass der mit gewöhnlichem Immunserum inagglutinable Typhusstamm ein Immunserum lieferte, das alle Typhusstämme agglutinieren würde, beim Diagnostizieren neu isolierter, oft inagglutinabler Typhusstämme von praktischer Bedeutung sein würde, hatte ich früher untersucht, ob der Typhusbazillus seine Agglutinabilität wirklich regelmässig in Blutagarkulturen einbüsst.

Zu diesem Zweck hatte ich einen Typhusbazillus auf 10% Blutagar, zu dessen Darstellung defibriniertes Menschen-, Kaninchen- oder Schafblut benutzt worden war, gezüchtet. Das Blutagar wurde in der Weise angefertigt, dass das sterile defibrinierte Blut sterilem geschmolzenem und auf etwa 50° abgekühltem 3% Agar beigemischt wurde, das dann in sterile Schalen oder Röhrchen gegossen wurde. Bei den Agglutinationsversuchen kamen Blutagarkulturen 24 St. alt neben gleich alten, auf gewöhnlichem Agar gezüchteten Bakterien zur Anwendung. Die Bakterien wurden in physiol. Kochsalzlösung zu einer Emulsion von der Stärke einer 24 St. alten Bouillonkultur emulgiert, von der ein ebenso grosses Volumen wie von der Serumverdünnung benutzt wurde. Im ganzen untersuchte ich damals mit den Blutagarkulturen das Serum von 13 Typhuskranken und Immunserum von 18 Kaninchen und 6 Meerschweinchen. Bei den auf Kaninchen- und Schafblutagar gezüchteten Bakterien konnte ich kein einziges Mal vollständige Inagglutinabilität konstatieren, obwohl ich den Bazillus über ein Jahr und über 20 Generationen auf Blutagar züchtete. Dagegen erhielt ich mit den auf Menschenblutagar gezüchteten Bakterien einmal durch Meerschweinchenserum und 5mal durch Menschenserum eine negative Reaktion. Die Kaninchenimmunsera agglutinierten immer auch die Blutagarkulturen, ob-

wohl hin und wieder mit den Blutagarbakterien eine schwächere Reaktion als mit den auf gewöhnlichem Agar gezüchteten Typhusbazillen erhalten wurde.

Da also die Züchtung auf Blutagar in bezug auf die Agglutinabilität der Typhusbazillen nicht ganz indifferent zu sein schien und die mit Blutagarbakterien gewonnenen Agglutinationsergebnisse nicht immer gleichartig waren, habe ich versucht, auch auf Blutagar gezüchtete x_{19}-Bazillen durch Normalmenschen- und Kaninchenimmunsera mit gewöhnlicher Agarkultur zu vergleichen. Dabei beobachtete ich, dass die Blutagarkultur oft, aber nicht immer schlechter agglutiniert wurde. Eine vollständige Inagglutinabilität konnte ich hier keinmal konstatieren.

Wolff hält die O-Formen für Dauerformen der gewöhnlichen Proteusbazillen, die gegenüber äusseren Faktoren resistenter seien als die progressiv wachsenden H-Formen. Nach seiner Anschauung sind die Weilschen O-Formen den Karbol- und Zuckeragarkulturen sowie den erwärmten Bakterien an die Seite zu stellen.

Felix und Mitzenmacher sind der Ansicht, dass die Karbolkulturen und die erwärmten Bakterien prinzipiell von der Weilschen O-Form getrennt und also nicht mit dieser zu parallelisieren sind.

Braun und Schaeffer räumen nur einen graduellen, keinen prinzipiellen Unterschied zwischen den Karbolkulturen und den Weilschen O-Formen ein.

Börnstein ist zu dem Ergebnis gelangt, dass die Weilsche O-Form, die Karbolagarkulturen ebenso wie die übrigen Hungerformen und die gekochten x_{19}-Bazillen deutlich geschiedene, aber nur graduell auf verschiedene Weise abgeänderte Formen des x_{19}-Bazillus seien.

Seiffert ist desgleichen der Meinung, dass sich die künstlichen O-Formen und die Weilsche O-Form nur graduell unterscheiden.

Auch in meinen oben referierten Versuchen verhalten sich die O-Form, die Karbolbakterien, die Traubenzuckerkulturen und die erwärmten Bazillen dermassen ähnlich bei der Agglutination von Normalmenschenserum und Kaninchenimmunserum, dass ein prinzipieller Unterschied zwischen diesen Bakterienformen nicht zu existieren scheint.

e) Der Verlauf der nichtspezifischen x_{19}-Agglutination.

Die Weil-Felixsche Reaktion erreicht bei Fleckfieber oft schon am 3. bis 4. Krankheitstag eine beweiskräftige Stärke. Meistens tritt die Reaktion jedoch erst am Ende der ersten Krankheitswoche ein und erreicht ihre höchste Intensität während des Fieberabfalls, wonach sie anfangs schnell sinkt und dann allmählich meistens in einigen Wochen ganz verschwindet (Weil und Felix sowie Oettinger). Manchmal kann man eine positive Weil-Felixsche Reaktion noch mehrere Monate, ja $2\,^1/_2$ Jahre nach dem Fleckfieber konstatieren (Weil und Felix, Schürer und Stern, Kolle und Schlossberger, Wolff, Oettinger, Reichenstein und Silbiger, Epstein und Morawetz sowie Martini).

Soviel aus der Literatur hervorgeht, ist die Stärke der nichtspezifischen x_{19}-Agglutination während längerer Zeit nicht verfolgt worden. Nur Dienes erwähnt, dass er in einigen Paratyphusfällen eine anfangs positive und einige Tage später negative Weil-Felixsche Reaktion erhalten habe, und Much und Soucek haben in einem von ihnen untersuchten Proteus-Allgemeininfektionsfall eine positive Reaktion 3 Wochen nach dem Verschwinden der akuten Symptome gefunden. Leider habe auch ich das Serum der meisten Patienten nur einmal untersuchen können. Nur das Serum eines Typhuskranken konnte ich 2mal, das eines Typhuspatienten 3mal und das eines Tuberkulösen 8mal studieren.

Das Serum des zuerst erwähnten Typhuskranken untersuchte ich zum erstenmal am 9. Krankheitstag. Da war Widal negativ sowohl gegen Typhus als Paratyphus B. x_{19} und x_{19}-H wurden bei 1 : 32, x_{19}-O bei 1 : 8 agglutiniert. Eine Woche später war Widal positiv gegen Typhus bei 1 : 500 und gegen Paratyphus B bei 1 : 50, aber da war die x_{19}-Agglutination vollständig negativ.

Das Serum des zweiten Typhuskranken untersuchte ich zum erstenmal am 8. Krankheitstag, wo Widal bei 1 : 50 positiv gegenüber Typhus war; x_{19} und x_{19}-H wurden bei 1 : 16 und x_{19}-O bei 1 : 4 agglutiniert. Vier Tage später war Widal gegen Typhus 1 : 100; x_{19} und x_{19}-H reagierten bei 1 : 8 und x_{19}-O weiter bei 1 : 4. Neun Tage nach der ersten Untersuchung war Widal gegenüber Typhus wiederum 1 : 50; x_{19} und x_{19}-H wurden bei 1 : 4 agglutiniert, aber x_{19}-O gab ein negatives Resultat.

Um die eventuellen Variationen zu vermeiden, die aus der leichteren oder schwereren Agglutinabilität verschiedener Bakte-

rienkulturen herfliessen könnten, bin ich bei diesen Versuchen so verfahren, dass ich die früher entnommenen Serumproben im Eisschrank aufbewahrte und sie gleichzeitig mit den zuletzt entnommenen Proben mit denselben Bakterienkulturen untersuchte.

In diesen Fällen tritt also derselbe Umstand zutage, den DIENES in gewissen Paratyphusfällen beobachtete: dass die x_{19}-Agglutination im Frühstadium der Krankheit auftritt und später negativ wird. Ähnlich kann es sich auch in bezug auf andere akute Infektionskrankheiten verhalten, und jenachdem, ob die x_{19}-Agglutinationsuntersuchung im Frühstadium der Krankheit oder später ausgeführt wird, kann man möglicherweise recht verschiedene Mengen positiver Resultate erhalten. Leider habe ich keine Gelegenheit gehabt auf diese Frage näher einzugehen.

Der von mir studierte Tuberkulosefall betraf einen Patienten, der früher, soviel bekannt, nicht an einer schwereren fieberhaften Krankheit gelitten hatte. Etwa 20 J. leichter Husten und ca. 12 J. zeitweise leichte Fiebersymptome und Nachtschweiss. 1918 verschlimmerte sich der Zustand allmählich, und 1920 wurde Pat. arbeitsunfähig. Dez. 1920 wurde er ins Krankenhaus aufgenommen mit der Diagnose Tuberculosis pulmonum in stadio III. Im Krankenhaus besserte sich der Zustand anfangs etwas, bald aber begann eine sukzessive Verschlechterung, bis im Juni 1923 Exitus letalis. Während seines Aufenthalts im Krankenhaus hatte Pat. kein nennenswertes Fieber, sondern die Temperatur war im allgemeinen normal. In den Auswürfen, dem Harn und den Fäzes habe ich trotz wiederholter Untersuchungen keine Proteusbazillen nachweisen können.

Zum erstenmal untersuchte ich das Serum dieses Kranken im Januar 1922, die folgenden Male im Februar, März, April, Mai, Juli und Oktober 1922 sowie im Februar 1923.

Im Januar und Februar 1922 wurde mit x_{19} und x_{19}-H die Agglutination 1 : 320 und mit x_{19}-O 1 : 80 bei Titration mit den Verdünnungen 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20 usw. erhalten. Im März, April, Mai und Juli reagierten x_{19} und x_{19}-H bei 1 : 640, x_{19}-O bei 1 : 80, im Oktober x_{19} und x_{19}-H bei 1 : 1280 und x_{19}-O bei 1 : 160, im Februar 1923 wurden x_{19} und x_{19}-H bei 1 : 1280 und x_{19}-O bei 1 : 320 agglutiniert.

Die Traubenzucker- und Karbolagarkulturen wurden durch dieses Serum auf dieselbe Weise wie x_{19}-O, die formalinisierten Bakterien und die Blutagarkulturen viel schwächer als die

gewöhnlichen Kulturen agglutiniert, und die erwärmten Bakterien gaben ein völlig negatives Resultat.

Der Fall hat also bei Versuchen, welche während einer Zeit von mehr als einem Jahr öfters gemacht wurden, regelmässig mit lebenden x_{19}-Bazillen eine relativ kräftige Agglutination gegeben, gleichviel ob als Massstab derselben der gewöhnliche x_{19} oder x_{19}-O, eine Traubenzucker- oder Karbolagarkultur diente, ja es ist eine geringe Tendenz zum Ansteigen des Agglutinationstiters zu erkennen.

Das Serum der oben (Seite 33) erwähnten anfangs gesunden, dann mit verschiedenartigen Antigenen behandelten Kaninchen untersuchte ich ausser vor der Antigenbehandlung 5 Tage nach der ersten Antigeninjektion sowie nach Abschluss der Immunisation, wo die dem eingespritzten Antigen entsprechende Immunitätskurve ihr Maximum erreicht hatte. In allen diesen konstatierte ich die beiden letzten Male denselben x_{19}-Titerwert, der sich also nicht auf dieselbe Weise verhielt wie die vorhin erwähnten x_{19}-Agglutinationstiter der Typhuspatienten.

f. Die Form des x_{19}-Agglutinates.

Weil und Felix unterscheiden bei dem x_{19}-Agglutinat drei Formen: Das Fleckfieberserum und das O-Immunserum fällen die gewöhnlichen x_{19}- und x_{19}-H-Emulsionen in feinen Flocken. Die O-Emulsionen werden von allen sie fällenden Sera als feinkörniges festes Agglutinat agglutiniert. Das Serum nichtfleckfieberkranker Menschen und das durch abgetötete Bakterien erhaltene x_{19}-Immunserum des Kaninchens agglutinieren die gewöhnlichen x_{19}-Emulsionen und die H-Form in lockeren, groben, verschieden grossen Flocken.

Epstein und Morawetz, Friedberger, Oettinger und Wolff betrachten das in starken Serumkonzentrationen anzutreffende grobflockige Agglutinat eben als für das Fleckfieber spezifisch.

Horváth hinwieder misst weder dem fein- noch dem grobflockigen Agglutinat spezifische Bedeutung bei, sondern erklärt, dass die Form des Agglutinats von den Züchtungsbedingungen und der Wachstumsweise abhängig sei.

In meinen Versuchen haben zwei Fleckfiebersera, alle kräftiger reagierenden Sera nichtfleckfieberkranker Menschen, die nichtspezifischen Kaninchensera und das O-Immunserum in starken

Serumkonzentrationen einen festen, grobflockigen Niederschlag gegeben. In den grösseren Serumverdünnungen und ebenso bei schwach reagierenden Nichtfleckfieberkranken war das Agglutinat feinflockig.

Das x_{19}-Immunserum agglutiniert die x_{19}-Bazillen in lockeren, groben Flocken; in grösseren Serumverdünnungen sind die Flocken feiner.

Die O-Form und ebenso die 1 St. auf 80° erwärmten Bakterien, die Traubenzucker- und Karbolkulturen fallen regelmässig in einem festeren Agglutinat aus als das gewöhnliche x_{19} und die H-Form.

Auf Grund dieser Versuche ist es also nicht möglich, nach der Form des Agglutinates zu beurteilen, ob es sich um eine Fleckfieber- oder um eine nichtspezifische x_{19}-Agglutination handelt.

II. Das Verhalten der x-Stämme und der übrigen Proteus vulgaris-Stämme.

a) In kultureller Hinsicht.

Hauser züchtete aus faulenden organischen Stoffen neben anderen Bakterien ein schnell sich über den festen Nährboden verbreitendes, kräftig Eiweisssubstanzen zersetzendes und Gelatine verflüssigendes, lebhaft bewegliches Stäbchen, dem er den Namen Proteus vulgaris gab. Dieses Bakterium ist von recht wechselnder Grösse. Bald ist es ganz kurz, fast kokkenähnlich, bald lang, stäbchenförmig. Mitunter findet man lange Fadenbildungen.

Später ist zu diesen von Hauser konstatierten kulturellen und morphologischen Eigenschaften beobachtet worden, dass Proteus vulgaris weder Sporen noch eine Kapsel bildet. Er hat eine grosse Menge lange peritriche Geisseln, und er färbt sich gut mit den gewöhnlichen Färbemethoden.

Der Gramfärbung gegenüber verhält er sich nach Lehmann und Neumann wechselnd, doch ist er meistens Grampositiv. Auch Klieneberger fand einige Grampositive Stämme, obwohl die meisten von ihm untersuchten Proteus vulgaris-Stämme Gramnegativ waren. Fregonneau bekam beim Studium von Proteus vulgaris mit der Gramfärbung stets ein positives Resultat. Meyerhof, Heim, Kruse, Günther, Cantu, v. Rottkay, Berthelot, Berdnikow, Horowitz, Behmer, Aoki und Iizuka, Kolle und Hetsch sowie Citron halten Proteus vulgaris für Gramnegativ, und nach Zeiss kann er ebenso wenig wie der Typhusbazillus Grampositiv sein.

Lewandowski beobachtete, dass Proteus vulgaris in eiweisshaltigen Nährsubstanzen Indol produziert. Das Bakterium wurde dann als obligater Indolbildner angesprochen, denn es konnte ja konstatiert werden, dass die Kitasato-Salkowskische Indolreaktion mit Kaliumnitrit und Schwefelsäure in Proteus vulgaris-Kulturen positiv war. Steensma wies jedoch nach, dass die er-

wähnte Indolreaktion nicht nur in indolhaltigen Flüssigkeiten ein positives Resultat gibt, und dass in solchen Fällen die anderen Indolreaktionen negativ sind. Danach haben VAN LOGHEM, VAN LOGHEM-POUW, GROOT, BRAUN und SALOMON, SCHAEFFER, WOLFF, JÖTTEN sowie BACH Proteus vulgaris-Stämme festgestellt, die kein Indol ausbilden.

In Bouillon wächst Proteus vulgaris gut, indem er sie gleichmässig trübt und nach und nach einen Niederschlag bildet. JÖTTEN fand noch, dass an der Oberfläche der Bouillon eine Haut entstand.

Proteus vulgaris zersetzt Traubenzucker und Galaktose. Er koaguliert die Milch und bildet in Lackmusmilch Alkali. CANTU, JÖTTEN und BACH haben konstatiert, dass manche Proteus vulgaris-Stämme auch Milchzucker zersetzen, den die meisten Stämme jedoch unverändert lassen.

CANTU und v. ROTTKAY beobachteten, dass Proteus vulgaris Maltose zersetzt. Nach den Befunden von SMITH, KRUSE, CANTU, GLENN und v. ROITKAY zersetzt er auch Saccharose.

HOROWITZ, EPSTEIN, SCHAEFFER, WOLFF, JÖTTEN und BACH fanden, dass sich die Proteus vulgaris-Stämme gegenüber Maltose und Saccharose verschieden verhalten: die einen zersetzen beide Zuckerarten, die anderen nur die eine, und manche greifen weder die Saccharose noch die Maltose an. Nach SCHAEFFER kann man die Proteus-Stämme in zwei Gruppen einteilen: 1) in solche, die Saccharose und Maltose zersetzen und Indol bilden, und 2) in solche, denen diese Eigenschaften fehlen. Auch WOLFF konnte diesen Parallelismus zwischen Maltose- und Saccharosezersetzung und Indolproduktion konstatieren. Doch haben SCHAEFFER und WOLFF je einen Stamm angetroffen, der Maltose und Saccharose zersetzte, aber kein Indol erzeugte. BACH hinwieder erwähnt einen Stamm, der Maltose zersetzte und Indol produzierte, aber die Saccharose unzersetzt liess.

CANTU, v. ROTTKAY und HOROWITZ beobachteten, dass Proteus vulgaris auch Mannit zersetzte. Manche Stämme zersetzen ferner Lävulose (EPSTEIN und BACH) und Stärke (KODAMA). Inulin (BACH) und Dulzit (HOROWITZ und BACH) werden nicht zersetzt.

Wie Hausers Proteus vulgaris sind die WEIL-FELIXschen x-Stämme zarte, lebhaft bewegliche, Gramnegative Stäbchen, die schnell über die Oberfläche des festen Nährbodens hinwegwachsen, Gelatine verflüssigen, Milch koagulieren, in Lackmusmilch Alkali produzieren und Traubenzucker und Galaktose zersetzen.

Diese Stämme zersetzen regelmässig Maltose und Saccharose und produzieren Indol. Auch Milchzucker (Weil und Felix, Zeiss sowie Bach) und Mannit (Zeiss und Jötten) sowie Lävulose (Epstein und Bach) können die x-Stämme zersetzen.

Um selbst ein Bild von dem kulturellen und agglutinatorischen Verhalten der x-Stämme zu gewinnen, habe ich mir zu dem oben erwähnten x_{19}-Stamm aus dem Berliner Hygienischen Institut noch aus dem Kralschen Laboratorium 18 x-Stämme besorgt (die Stämme: Dienes 2, Dienes 3, A_x Epstein, Langhammer 180, Weil x_1, Weil x_2, Weil x_3, Felix 3, x_{19} Weil-Felix, x_{21}, xS_1, xS_5, xS_9, xS_{17}, xS_{18}, xS_{19}, R 158 und R 311) und mit allen diesen Stämmen Parallelversuche ausgeführt, wobei ich sie untereinander und mit gewöhnlichen Proteus-Stämmen verglich. Die Vergleichung der x-Stämme und der übrigen Proteus vulgaris-Stämme, die ich machte, um das eventuelle Vorkommen von x-Stämmen unter den gewöhnlichen Proteus-Stämmen festzustellen, war darum von besonderem Interesse, weil diese gewöhnlichen Proteus-Stämme in Finnland isoliert worden sind, wo, wie früher erwähnt, das Fleckfieber nicht epidemisch auftritt. Gewöhnliche Proteus-Stämme studierte ich im ganzen 20. Die Stämme Nr. 1 (in einem Sepsisfall aus Abszesseiter isoliert), Nr. 2 (aus dem Stuhl eines choleraverdächtigen Falles) und Nr. 3 (aus Cystitisharn) hat Dozent Dr. Murto mir gütigst übergeben. Nr. 4 ist ein Laboratoriumstamm unbekannter Herkunft. Die Stämme Nr. 5—20 habe ich selber in der II. Medizinischen Klinik aus den Stühlen dort gepflegter Patienten mit verschiedenen Krankheiten isoliert (Nr. 5, 6, 18, 19 und 20 aus Anämiefällen, 7 aus einer Myelitis luica, 8, 9 und 15 aus Herz- und Gefässkrankheiten, 10 und 11 aus Polyarthritis, 12 und 14 aus Carcinoma ventriculi, 13 aus Nephrosis, 16 aus Diabetes mellitus und 17 aus Tuberculosis pulm. et Degeneratio amyloidea).

Sowohl sämtliche von mir untersuchte x-Stämme als die übrigen Proteus vulgaris-Stämme waren lebhaft bewegliche, Gramnegative Stäbchen von recht wechselnder Grösse, die auf den gewöhnlichen Nährböden gut wachsen und sich schnell über die Oberfläche der festen Nährsubstanz verbreiten.

Besteht also ein kultureller Unterschied zwischen den x-Stämmen und den gewöhnlichen Proteusbazillen? Bei den vergleichenden Versuchen, die zur Beantwortung dieser Frage ausgeführt worden sind, hat man in erster Linie die Kohlenhydratgärung und die Indolproduktion in Betracht gezogen.

EPSTEIN, SCHAEFFER, JÖTTEN, WOLFF und BACH konstatieren, dass die x-Stämme konstant Saccharose und Maltose zersetzen, während die gewöhnlichen Proteus-Stämme diese Zuckerarten zersetzen können oder es nicht tun. Ja WOLFF hat einen Proteus vulgaris-Stamm angetroffen, der anfangs Maltose und Saccharose zersetzte, aber nach einjähriger Züchtung auf einem künstlichen Nährmedium sein Zuckerarten zersetzendes Vermögen verlor.

In der Indolproduktion beobachtete EPSTEIN keinen Intensitätsunterschied zwischen den x-Stämmen und gewöhnlichen Proteus-Stämmen. Dagegen haben BRAUN und SALOMON, JÖTTEN, SCHAEFFER, WOLFF sowie BACH bemerkt, dass die x-Stämme reichlich Indol produzieren, während es von den gewöhnlichen Proteus-Stämmen langsamer und in geringerer Menge oder garnicht erzeugt wird. WOLFF stellt fest, dass derselbe Proteus vulgaris, der sein Maltose und Saccharose zersetzendes Vermögen einbüsste, auch seine Indol erzeugende Eigenschaft verlor.

Nach den Untersuchungen von JÖTTEN trüben die gewöhnlichen Proteusbazillen die Bouillon intensiver und bilden eine Oberflächenhaut; die x-Stämme hinwieder verflüssigen die Gelatine stärker.

Das Neutralrotagar wird nach JÖTTEN und WOLFF von den x-Stämmen weniger als von den anderen zersetzt. ZEISS dagegen konstatierte bei den x-Stämmen eine gleich schnelle Zersetzung des Neutralrotagars und Fluoreszenz.

Um das gegenseitige Verhalten der früher erwähnten x-Stämme und der gewöhnlichen Proteusbazillen zu studieren, habe ich alle Stämme in Bouillon, Gelatine, Traubenzuckeragar, Neutralrotagar, Milch, Lackmusmilch und in BARSIEKOWschen Lösungen: Traubenzucker, Milchzucker, Galaktose, Maltose, Saccharose, Lävulose, Mannit, Stärke, Inulin und Glykogen gezüchtet. Für die Untersuchung der Indolproduktion wurden die Bakterien in 1 % Peptonwasser kultiviert. Die Indolreaktion führte ich anfangs ausschliesslich nach der Methode von KITASATO-SALKOWSKI so aus, dass ich zu etwa 10 ccm Bakterienkultur 1,0 ccm 0,02 % Kaliumnitritlösung und danach einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zusetzte. Später machte ich neben der KITASATO-SALKOWSKIschen Reaktion die EHRLICHsche Reaktion durch Zusatz von 2,0 ccm EHRLICHscher Paradimethylamidobenzalaldehyd-Reagenz (Paradimethylamidobenzalaldehyd 4 g, Alkohol 96 % 380 ccm und konz. Salzsäure 80 ccm) sowie dann von 2,0 ccm gesättigter Kaliumpersulfatlösung zu etwa 5 ccm Bakterienkultur.

Alle Stämme trüben die Bouillon. Ein bemerkenswerter Unterschied besteht zwischen den x-Stämmen und den gewöhnlichen Proteus-Stämmen nicht. In 10 Tage alten Bouillonkulturen findet sich ein reichlicher Niederschlag, und abgesehen von den Stämmen Nr. 10, 11, 12, 13, 19 und 20 bilden sie auch eine Oberflächenhaut.

Braun und Salomon haben gefunden, dass Gelatine von x_{21} nicht verflüssigt wird. Dieselbe Beobachtung machte Bach bei xS_{17}. Auch in meinen Versuchen verflüssigten diese Stämme die Gelatine nicht, während alle übrigen x-Stämme und gewöhnliche Proteus-Stämme es schnell taten.

Traubenzucker- und Neutralrotagar werden von allen Stämmen während 24 St. zersetzt. Irgendeinen Unterschied konnte ich in dieser Hinsicht bei den x-Stämmen und den gewöhnlichen Proteus-Stämmen nicht feststellen.

Alle Stämme koagulieren die Milch, x_{21}, xS_{17} und xS_{18} allerdings recht langsam erst nach 10—14 Tagen, die übrigen dagegen in 2—3 Tagen.

In Lackmusmilch wird die Reaktiön bei den verschiedenen Stämmen nach verschieden langer Zeit, zwischen 1 und 8 Tagen wechselnd, alkalisch.

In Barsiekowschen Lösungen zersetzen alle Stämme in 1—2 Tagen den Traubenzucker, die Galaktose und die Lävulose sowie bei der ersten Untersuchung, wo die meisten gewöhnlichen Proteus-Stämme eben erst isoliert waren, auch die Maltose. Etwa 8 Monate später wurde die Maltose ausser von allen x-Stämmen nur von Nr. 2, 4, 5, 13, 15, 17 und 20 zersetzt. Saccharose zersetzten alle x-Stämme und die erwähnten 7 konstant Maltose zersetzenden Stämme.

Mannit, Milchzucker, Stärke, Inulin und Glykogen lassen alle studierten Stämme unzersetzt.

Bei der Anwendung der Methode von Kitasato-Salkowski war die Indolreaktion bei allen Stämmen positiv. Doch hat die Intensität der Reaktion, trotzdem gleich alte Peptonwasserkulturen verwendet wurden, mit demselben Stamm bei verschiedenen Untersuchungen sehr beträchtlich variiert: bald war die Reaktion kräftig positiv, bald vollständig negativ. Vergleicht man die Intensität der Reaktion bei verschiedenen Stämmen in gleich alten Kulturen, so bemerkt man, dass die Reaktion bei einigen Stämmen schon in 24—48 St. alten Kulturen am intensivsten war und allmählich mit zunehmendem Alter der Kultur schwächer wurde. Bei anderen

Tabelle

B. proteus-Stamm	Bouillon (10 T.) Trübung	Bouillon (10 T.) Niederschlag	Bouillon (10 T.) Oberflächenhaut	Milch (2—14 T.)	Lackmusmilch (1—8 T.)	Indolreaktion in Peptonwasser (2—8 T.) Ehrlich	Indolreaktion in Peptonwasser (2—8 T.) Salkowski	Gelatine (4—7 T.)	Traubenzuckeragar (1 T.)	Neutralrotagar (1 T.)
Dienes 2	+	+	(+)	Koagul.	blau	++	+++	verflüss.	zersetzt	zers. Fluor.
Dienes 3	+	+	+	„	„	+	++	„	„	„ „
A_x Epstein	+	+	(+)	„	„	+	+++	„	„	„ „
Langhammer 180	+	+	+	„	„	+	++	„	„	„ „
Weil x_1	+	+	(+)	„	„	+	+++	„	„	„ „
Weil x_2	+	+	+	„	„	+	+++	„	„	„ „
Weil x_3	+	+	+	„	„	++	+	„	„	„ „
Felix 3	+	+	+	„	„	++	(+)	„	„	„ „
x_{19} Weil-Felix	+	+	(+)	„	„	+	++	„	„	„ „
x_{21}	+	+	(+)	„	„	+	++	nicht verflüss.	„	„ „
x S_1	+	+	(+)	„	„	++	(+)	verflüss.	„	„ „
x S_5	+	+	(+)	„	„	++	++	„	„	„ „
x S_9	+	+	(+)	„	„	++	++	„	„	„ „
x S_{17}	+	+	+	„	„	++	++	nicht verflüss.	„	„ „
x S_{18}	+	+	(+)	„	„	(+)	+++	verflüss.	„	„ „
x S_{19}	+	+	(+)	„	„	+	+++	„	„	„ „
R 158	+	+	+	„	„	++	+++	„	„	„ „
R 311	+	+	(+)	„	„	(+)	+++	„	„	„ „
x_{19} Berlin	+	+	(+)	„	„	++	+++	„	„	„ „
Nr. 1	+	+	(+)	„	„	—	+++	„	„	„ „
Nr. 2	+	+	(+)	„	„	+	+++	„	„	„ „
Nr. 3	+	+	(+)	„	„	—	+++	„	„	„ „
Nr. 4	+	+	(+)	„	„	++	+++	„	„	„ „
Nr. 5	+	+	(+)	„	„	+	++	„	„	„ „
Nr. 6	+	+	(+)	„	„	—	+++	„	„	„ „
Nr. 7	+	+	(+)	„	„	—	+	„	„	„ „
Nr. 8	+	+	(+)	„	„	—	+++	„	„	„ „
Nr. 9	+	+	(+)	„	„	—	++	„	„	„ „
Nr. 10	+	+	—	„	„	—	++	„	„	„ „
Nr. 11	+	+	—	„	„	—	+	„	„	„ „
Nr. 12	+	+	—	„	„	—	+++	„	„	„ „
Nr. 13	+	+	—	„	„	+	+++	„	„	„ „
Nr. 14	+	+	(+)	„	„	—	+	„	„	„ „

XIX.

Barsiekowsche Lösungen									
Traubenzucker (1 T.)	Milchzucker (1—14 T.)	Mannit (1—14 T.)	Maltose (1 T.)	Saccharose (1—14 T.)	Galaktose (1 T.)	Lävulose (1 T.)	Stärke (1—14 T.)	Inulin (1—14 T.)	Glykogen (1—14 T.)
rot	unveränd.	unveränd.	rot	rot	rot	rot	unveränd.	unveränd.	unveränd.
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	blauviolett	„	„	„	„	„
„	„	„	„	rot	„	„	„	„	„
„	„	„	„	unveränd.	„	„	„	„	„
„	„	„	„	rot	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	blauviolett	„	„	„	„	„
„	„	„	„	unveränd.	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	rot	„	„	„	„	„
„	„	„	„	unveränd.	„	„	„	„	„

Tabelle XIX

B. proteus-Stamm	Bouillon (10 T.)			Milch (2—14 T.)	Lackmusmilch (1—8 T.)	Indolreaktion in Peptonwasser (2—8 T.)		Gelatine (4—7 T.)	Traubenzuckeragar (1 T.)	Neutralrotagar (1 T.)
	Trübung	Niederschlag	Oberflächenhaut			Ehrlich	Salkowski			
Nr. 15	+	+	(+)	Koagul.	blau	+	++	verflüss.	zersetzt	zers. Fluor.
Nr. 16	+	+	(+)	"	"	—	+++	"	"	" "
Nr. 17	+	+	+	"	"	+	++	"	"	" "
Nr. 18	+	+	+	"	"	—	+	"	"	" "
Nr. 19	+	+	—	"	"	—	+++	"	"	" "
Nr. 20	+	+	—	"	"	+	++	"	"	" "

Zeichen: In der Bouillon: Trübung: + mässig getrübt
Niederschlag: + reichlicher Niederschlag.
Oberflächenhaut: + mässige Haut
(+) dünne Haut
— keine Haut.

Stämmen hinwieder erreicht die Reaktion ihre höchste Intensität erst in 8—10 Tage alten Kulturen. In Bouillon war die Kitasato-Salkowskische Reaktion im allgemeinen viel schwächer als in Peptonwasser; oft wurde in gleich alten Kulturen zu derselben Zeit in Peptonwasser eine intensive Reaktion erhalten, während die Bouillonkultur ein völlig negatives Resultat gab.

Da die Kitasato-Salkowskische Reaktion allein nicht für den Indolnachweis genügt (Frieber), habe ich die mit ihr gewonnenen Ergebnisse mit den nach der Ehrlichschen Methode erhaltenen verglichen. Zu diesem Zweck säte ich von allen Proteus-Stämmen je 4 Röhrchen in Peptonwasser aus. 2, 4, 6 und 8 Tage alt wurden die Kulturen in zwei Röhrchen verteilt: mit der einer Hälfte wurde die Ehrlichsche Reaktion gemacht, mit der anderen die Salkowskische. Dabei ergab es sich, dass die Ehrlichsche Reaktion bei allen x-Stämmen sowie bei den Stämmen Nr. 2, 4, 5, 13, 15, 17 und 20 positiv war. Also produzierten von den von mir untersuchten 20 gewöhnlichen Proteus-Stämmen hiernach nur 7 Indol, 13 nicht. Auch bei später wiederholten Versuchen wurde mit diesen 13 Proteus-Stämmen keine positive Ehrlichsche Reaktion erhalten.

(Forts.).

Barsiekowsche Lösungen									
Traubenzucker (1 T.)	Milchzucker (1—14 T.)	Mannit (1—14 T.)	Maltose (1 T.)	Saccharose (1—14 T.)	Galaktose (1 T.)	Lävulose (1 T.)	Stärke (1—14 T.)	Inulin (1—14 T.)	Glykogen (1—14 T.)
rot	unveränd.	unveränd.	rot	rot	rot	rot	unveränd.	unveränd.	unveränd.
„	„	„	„	unveränd.	„	„	„	„	„
„	„	„	„	rot	„	„	„	„	„
„	„	„	„	unveränd.	„	„	„	„	„
„	„	„	„	„	„	„	„	„	„
„	„	„	„	rot	„	„	„	„	„

Indolreaktion: — negativ
(+) schwache Rötung
\+ rot
\++ mässig intensiv rot
\+++ intensiv rot.

In der Tabelle ist die mit jedem einzelnen Stamm erhaltene stärkste Reaktion angegeben.

Groot hat bei indolpositiven Proteus-Stämmen eine Reaktion sowohl mit der Salkowskischen als mit der Ehrlichschen Methode, bei den indolnegativen nur eine Salkowskische Reaktion erhalten. Bei meinen obigen vergleichenden Untersuchungen bekam ich unter Anwendung derselben Bakterienkultur mit der Ehrlichschen Reaktion ein positives und mit der Salkowskischen ein negatives Resultat bei 9 Proteus-Stämmen, worunter 7 x-Stämme (Langhammer 180, Weil x_1, Weil x_2, Weil x_3, Felix 3, x_{19} Weil-Felix und R 311) und 2 gewöhnliche (Nr. 2 u. 5), und umgekehrt mit der Salkowskischen Reaktion ein positives und mit der Ehrlichschen ein negatives Ergebnis bei 13 Stämmen, welche alle gewöhnliche Proteus-Stämme waren (Nr. 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19). Nach Frieber erhält man eine positive Salkowskische Reaktion ausser mit Indol auch mit Indolessigsäure und Indolbernsteinsäure, mit denen die Ehrlichsche Reaktion negativ ausfällt. Frieber konstatierte auch, dass manche Bakterien, die kein Indol produzieren, Indolessigsäure erzeugen. Man muss wohl also annehmen, dass in den Bakterienkulturen, in denen die Salkowskische Reaktion positiv, die Ehrlichsche aber negativ war, nur dieser ausschliesslich mit der Salkowski-

schen Methode reagierende Stoff entstanden ist. In den Fällen hinwieder, wo bloss die EHRLICHsche Reaktion positiv war, dürfte man vielleicht annehmen können, dass so wenig Indol entstanden war, dass es nicht genügte, um mit Kaliumnitrit und Schwefelsäure eine Reaktion zu geben. Da jedoch, wie man aus den in Tabelle XX zusammengestellten, mit denselben Bakterienkulturen nach den Methoden von SALKOWSKI und EHRLICH erhaltenen Resultaten ersieht, kein konstantes Verhältnis in der Intensität dieser Reaktionen besteht, ist es wahrscheinlicher, dass wenigstens manche Proteus-Stämme neben Indol auch quantitativ verschiedene Mengen Indolessigsäure produzieren, welche dann die SALKOWSKIsche Reaktion verstärkt. In Tabelle XIX habe ich der Übersicht halber die in verschiedenen Nährsubstanzen erhaltenen Resultate über das kulturelle Verhalten der verschiedenen Stämme aufgeführt. Bezüglich der Indolreaktionen habe ich in der Tabelle die mit den einzelnen Bakterien gefundene intensivste Reaktion verzeichnet.

Tabelle XX.

B. proteus-Stamm	Intensität der Indolreaktion in Peptonwasserkulturen							
	2 Tage alt		4 Tage alt		6 Tage alt		8 Tage alt	
	Salkowski	Ehrlich	Salkowski	Ehrlich	Salkowski	Ehrlich	Salkowski	Ehrlich
Dienes 2.....	—	(+)	—	+	+	++	+	++
Dienes 3.....	—	(+)	—	+	—	+	(+)	+
A x Epstein	—	(+)	—	++	+	+	+	+
Langhammer 180	—	(+)	—	+	—	+	—	+
Weil x_1	—	(+)	—	+	—	+	—	+
Weil x_2	—	(+)	—	(+)	—	(+)	—	+
Weil x_3	—	(+)	—	(+)	—	+	—	++
Felix 3	—	(+)	—	+	—	+	—	++
x_{19} Weil-Felix ..	—	(+)	—	(+)	—	++	—	+
x_{21}	—	(+)	—	++	+	++	++	+
x S_1	—	(+)	—	(+)	—	++	(+)	++
x S_5	—	(+)	—	+	+	+	++	++
x S_9	—	(+)	—	+	+	++	++	++
x S_{17}.....	—	(+)	—	+	+	++	++	++
x S_{18}.....	—	(+)	—	+	(+)	++	++	(+)

Tabelle XX (Forts.)

B. proteus-Stamm	Intensität der Indolreaktion in Peptonwasserkulturen							
	2 Tage alt		4 Tage alt		6 Tage alt		8 Tage alt	
	Salkowski	Ehrlich	Salkowski	Ehrlich	Salkowski	Ehrlich	Salkowski	Ehrlich
x S_{19}	—	(+)	—	(+)	(+)	++	(+)	+
R 158	—	(+)	—	(+)	—	+	(+)	++
R 311	—	(+)	—	+	—	+	—	(+)
x_{19} Berlin	—	+	—	++	—	++	++	++
Nr. 1	(+)	—	+	—	+++	—	+++	—
Nr. 2	—	+	—	+	—	++	—	+
Nr. 3	—	—	—	—	—	—	+	—
Nr. 4	—	++	—	++	—	++	+	++
Nr. 5	—	—	—	++	—	+	—	+
Nr. 6	—	—	—	—	+	—	++	—
Nr. 7	—	—	—	—	++	—	+++	—
Nr. 8	—	—	—	—	++	—	+++	—
Nr. 9	—	—	—	—	++	—	++	—
Nr. 10	—	—	—	—	+	—	++	—
Nr. 11	—	—	—	—	+	—	++	—
Nr. 12	(+)	—	(+)	—	(+)	—	++	—
Nr. 13	—	+	—	++	—	++	(+)	+
Nr. 14	—	—	—	—	++	—	++	—
Nr. 15	—	(+)	—	++	—	+	(+)	+
Nr. 16	—	—	—	—	+	—	++	—
Nr. 17	—	(+)	—	+	—	+	(+)	+
Nr. 18	—	—	—	—	—	—	(+)	—
Nr. 19	—	—	—	—	++	—	+++	—
Nr. 20	—	(+)	—	++	—	+	++	+

— negativ
(+) schwache Rötung
\+ rot
++ mässig intensiv rot
+++ intensiv rot.

Wie früher erwähnt wurde, isolierten Weil und Felix aus alten x-Stammkulturen Kolonien, denen das progressive Oberflä-

chenwachstum fehlte: die O-Kolonien. Diesen Autoren gelang es auch, aus gewöhnlichen Proteusbazillen O-Kolonien zu isolieren, obwohl die Isolierung viel schwieriger war als bei den x-Stämmen.

Morphologisch sind die O-Formen kurze, fast kokkenartige Stäbchen, im Gegensatz zu den H-Formen, die meistens lange Stäbchen und teilweise fadenartige Gebilde sind. Die O-Form hat sehr wenig oder gar keine Zilien, und die O-Stäbchen bewegen sich langsam oder sind ganz unbeweglich (Braun und Schaeffer, Jötten). Die O-Formen der x-Stämme verflüssigen die Gelatine viel langsamer als die gewöhnlichen x-Bazillen oder verflüssigen sie überhaupt nicht, während zwischen den O-Formen und den Ausgangsstämmen der gewöhnlichen Proteusbazillen kein solcher Unterschied wahrzunehmen ist (Jötten).

Bei meinen Versuchen, O-Kolonien aus x_{19}-, x_2- und einigen gewöhnlichen Proteus-Kulturen (Nr. 1, 2 u. 4) zu isolieren, erhielt ich mit x_{19} die früher erwähnte x_{19}-O-Kultur. Mit x_2 sowie mit den untersuchten gewöhnlichen Proteus-Stämmen erhielt ich Kolonien, die während zweier Generationen auf Agar gezüchtet ohne Oberflächenhaut wuchsen, aber danach wieder als gewöhnliche Proteus-Kulturen gediehen, wobei sie schnell über die Oberfläche des Agars progredierten. Von Interesse war es zu konstatieren, dass sich x_2 hierbei ebenso verhielt wie die gewöhnlichen Proteusbazillen, dies besonders, weil Weltmann und Seufferfeldt bei Traubenzuckeragarkulturen eine ähnliche Beobachtung gemacht haben.

Der von mir gezüchtete x_{19}-O ist ein kurzes Gramnegatives Stäbchen, das sich sehr träge bewegt. Unter den kurzen Stäbchen fanden sich hier und da einige lange, wie sie Bien auch bei der Weilschen O-Form konstatiert hat. Gelatine verflüssigte die von mir isolierte O-Form garnicht, im übrigen aber verhielt sie sich kulturell wie der als Ausgang verwendete Stamm x_{19} Berlin.

Wie die Untersuchungen von Epstein, Braun und Salomon, Jötten, Schaeffer, Wolff und Bach führen auch die von mir angestellten vergleichende Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass zwischen den x-Stämmen und den gewöhnlichen Proteus-Stämmen kulturell keine prinzipiellen Unterschiede aufzuzeigen sind.

b) In agglutinatorischer Hinsicht.

Ein charakteristischer Unterschied der x-Stämme und der gewöhnlichen Proteus-Stämme ist ihr Verhalten zum Fleckfieberserum: die x-Stämme werden kräftig agglutiniert, die gewöhnlichen Proteusbazillen garnicht oder nur ganz schwach. Da aber die x-Stammagglutination durch Fleckfieberserum, d. h. die Weil-Felixsche Reaktion, im allgemeinen nicht als gewöhnliche Immunitätsreaktion aufgefasst wird, war es für die Forschung von Wichtigkeit, unter Anwendung der gewöhnlichen immunodiagnostischen Methoden die serologischen Beziehungen zwischen den x-Stämmen und den gewöhnlichen Proteus-Stämmen aufzuklären.

Weil und Felix teilen die saprophytischen Proteus-Stämme, die im Gegensatz zu den x-Stämmen nicht durch Fleckfieberserum agglutiniert werden, jenachdem wie sie sich gegenüber den mit abgetöteten x-Stämmen erhaltenen Kaninchenimmunsera verhalten, in drei Gruppen: 1) die, welche überhaupt nicht durch x-Immunsera agglutiniert werden, 2) die, welche schwach agglutiniert werden, und 3) die, welche kräftig, oft bis zur Titergrenze agglutiniert werden.

Braun und Salomon unterscheiden von den Proteus-Stämmen, die beim Menschen anzutreffen sind, mittels der von ihnen durch lebende x-Bazillen erhaltenen Infektionssera des Kaninchens in bezug auf ihre Agglutinogene folgende drei Gruppen: 1) Die Proteus-Stämme, die überhaupt keine oder jedenfalls nur eine recht minimale Menge Agglutinogene mit den Fleckfieberproteus-Stämmen gemeinsam haben; 2) die Proteus-Stämme, die quantitativ verschieden grosse Menge Agglutinogene sowohl mit der 1. Gruppe als mit den Fleckfieber-Proteus-Stämmen gemeinsam haben; und 3) die Fleckfieber-Proteus-Stämme. Auch die x-Stämme sind hinsichtlich ihrer Agglutinogene nicht miteinander identisch: ausser gemeinsamen haben sie auch untereinander verschiedene Agglutinogene. Die Menge der gemeinsamen Agglutinogene ist bei den Fleckfieber-Proteus-Stämmen einerseits und den gewöhnlichen Proteus-Stämmen andererseits nicht konstant, sondern einundderselbe Fleckfieberstamm kann das eine Mal viel, das andere Mal wenig gemeinsame Agglutinogene gegenüber den gewöhnlichen Proteusbazillen aufweisen.

Anders stellt sich das Verhältnis zwischen den x-Stämmen und den gewöhnlichen Proteus-Stämmen, wenn man die Agglutini-

nationsversuche mit durch gewöhnliche Proteusbazillen gewonnenen Immunsera anstellt.

Durch Versuche mit Immunsera der x-Stämme sowie der gewöhnlichen Proteus-Stämme kam EPSTEIN zu dem Resultat, dass man für die Agglutinationsverhältnisse der Proteus-Stämme keinen Einteilungsgrund erhält, der uns berechtigen würde, die untersuchten Proteus-Arten als Vertreter feststehender Gruppen aufzufassen.

SCHAEFFER beobachtete bei seinen vergleichenden Agglutinationsversuchen, in denen er mit x-Stämmen und gewöhnlichen Proteusbazillen erhaltene Infektionssera anwandte, dass die Proteus-Stämme in bezug auf ihre Agglutinogene untereinander sehr mannigfaltige Beziehungen darboten. Verschiedene Stämme haben verschieden grosse Mengen und verschiedene Arten von Agglutinogenen miteinander gemeinsam. Der Mangel serologischer Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Stämmen kann ein scheinbarer sein, wenn man sich nur auf das mit einem Stamm erhaltene Serum beschränkt, denn das mit einem Stamm gewonnene Infektionsserum braucht garnicht einen anderen Stamm zu fällen, während das mit diesem erhaltene Infektionsserum den ersteren Stamm vielleicht kräftig agglutiniert. Daher ist eine Gruppierung der Proteus-Bazillen auf Grund der Agglutination unmöglich.

WOLFF unterscheidet x_2 und x_{19} serologisch als ganz getrennte Arten. Das x_{19}-Immunserum agglutiniert nur einen homologen Stamm, aber weder x_2 noch die von WOLFF isolierten Stämme 14 und 44, die durch Fleckfieberserum agglutiniert werden. Das mit dem Stamm 44 erhaltene Immunserum agglutiniert ebenso nur den homologen Stamm, aber nicht die Stämme 14 und x_{19}. Dementsprechend sind auch die Stämme 14 und 44 serologisch ganz getrennte Typen, wie die meisten Proteus-Arten. Im Hinblick hierauf ist eine systematische Einteilung der Proteus-Stämme auf Grund serologischer Eigenschaften recht schwer durchführbar.

AOKI und IIZUKA, AOKI und HASHIMOTO sowie AOKI und KONDO teilen mit Hilfe der gekreuzten Agglutination die gewöhnlichen Proteus-Stämmen einschliesslich Proteus mirabilis und Proteus Zenkeri in 9 verschiedene Gruppen und die x-Stämme in 6 Gruppen. Jedoch verhalten sich die zu verschiedenen Gruppen gehörigen Stämme kulturell etwas verschieden, und die agglutinatorischen Unterschiede zwischen gewissen gewöhnlichen Proteus-Gruppen und den x-Stammgruppen sind so gering, dass es schwer fällt, diese

Arten zu differenzieren. Die agglutinatorische Eigenschaft ist nach den Untersuchungen von Aoki und Iizuka nicht regellos veränderlich.

Das Diagnostizieren der x-Stämme konnte früher nur mit Hilfe des Fleckfieberserums erfolgen. Nach der Auffindung der O- und H-Form stellten Weil und Felix mit diesen beiden Immunsera dar. Das H-Serum verhielt sich wie das mit dem gewöhnlichen x-Stamm erhaltene Serum. Das O-Serum dagegen verhielt sich wie das Fleckfieberserum: es agglutinierte nur die x-Stämme und nicht die gewöhnlichen Proteus-Stämme. Mit Hilfe des O-Serums kann man also die x-Stämme diagnostizieren.

Bisher sind die x-Stämme fast ausschliesslich aus Fleckfieberkranken gezüchtet worden. Weil und Felix konnten unter den 61 von ihnen aus anderen Kranken isolierten und aus verschiedenen Laboratorien erhaltenen 65 Proteus-Stämmen serologisch keinen einzigen x-Stamm konstatieren. Braun und Salomon, welche 50 aus verschiedenen Fällen gezüchtete Proteus-Stämme studierten, fanden ebenfalls keinen x-Stamm. Dagegen haben Dienes, Hamburger und Bauch, Finger und Kollert sowie Wolff einige Male mit Fleckfieberserum agglutinierbare Proteus-Stämme bei Kranken festgestellt, die nicht an Fleckfieber litten, die aber in Gegenden wohnten, wo das Fleckfieber wütete. Aoki und Kondo fanden unter 178 aus Tieren und an verschiedenartigen Krankheiten, nicht Fleckfieber, leidenden Menschen isolierten Proteus-Stämmen 11 solche, die durch Fleckfieberserum kräftiger als durch Normalserum agglutiniert wurden.

Durch systematisches serologisches wie kulturelles Studium von 52 aus Eiter, Harn und Stuhl in Berlin — also einer Nicht-Fleckfiebergegend — isolierten Proteus-Stämmen konstatierte Wolff zwei durch Fleckfieberserum agglutinierbare Proteus-Stämme, die sich auch kulturell wie die x-Stämme verhielten.

Wie Wolff hervorhebt, ist der Nachweis von x-Stämmen in nichtfleckfieberkrankem Material von recht grosser Bedeutung für die Deutung der Fleckfieberagglutination. Daher war es von Interesse, hier bei uns, in einer fleckfieberfreien Gegend, isolierte gewöhnliche Proteus-Stämme und x-Stämme auf ihr gegenseitiges serologisches Verhalten zu untersuchen.

Zunächst studierte ich das Verhalten aller mir zur Verfügung stehenden Proteus-Stämme gegenüber 16 mit lebenden x-Bazillen erhaltenen Infektionssera des Kaninchens, von denen 9 mit dem

Tabelle

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei						
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7
Dienes 2	1:6400	1:6400	1:800	1:1600	1:800	1:800	1:1600
Dienes 3	1:6400	1:6400	1:3200	1:3200	1:3200	1:3200	1:12800
A_X Epstein	1:12800	1:12800	1:3200	1:6400	1:6400	1:6400	1:12800
Langhammer 180	1:12800	1:12800	1:3200	1:6400	1:6400	1:12800	1;12800
Weil x_1	1:6400	1:12800	1:1600	1:6400	1:3200	1;1600	1:6400
Weil x_2	1:6400	1:12800	1:3200	1:12800	1:6400	1:6400	1:6400
Weil x_3	1:12800	1:12800	1:3200	1:12800	1:3200	1:6400	1:12800
Felix 3	1:12800	1:12800	1:3200	1:12800	1:3200	1:6400	1:12800
x_{19} Weil-Felix	1:12800	1:25600	1:3200	1:12800	1:6400	1:6400	1:12800
x_{21}	1:12800	1:12800	1:6400	1:12800	1:6400	1:6400	1:12800
xS_1	1:12800	1:12800	1:6400	1:12800	1:6400	1:6400	1:12800
xS_5	1:12800	1:12800	1:3200	1:6400	1:3200	1:3200	1:12800
xS_9	1:1600	1:3200	1:800	1:800	1:800	1:1600	1:800
xS_{17}	1:6400	1:12800	1:3200	1:1600	1:3200	1:6400	1:3200
xS_{18}	1:12800	1:12800	1:6400	1:12800	1:6400	1:6400	1:12800
xS_{19}	1:1600	1:3200	1:3200	1:6400	1:6400	1:12800	1:6400
R 158	1:6400	1:12800	1:1600	1:12800	1:1600	1:3200	1:6400
R 311	1:6400	1:12800	1:3200	1:12800	1:3200	1:3200	1:12800
x_{19} Berlin	1:25600	1:25600	1:12800	1:25600	1:12800	1:12800	1:25600
Nr. 1	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 2	1:3200	1:6400	1:1600	1:6400	1:1600	1:1600	1:3200
Nr. 3	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 4	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 5	0	0	0	0	0	0	1:50
Nr. 6	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 7	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 8	0	1:1600	0	0	1:50	0	1:400
Nr. 9	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 10	1:200	1:3200	0	1:400	1:400	0	1:3200
Nr. 11	0	1:1600	0	1:200	0	0	1:400
Nr. 12	0	0	0	0	1:100	0	0
Nr. 13	1:50	0	0	0	0	0	0
Nr. 14	0	1:3200	0	1:400	0	0	1:800
Nr. 15	1:6400	1:12800	1:1600	1:6400	1:1600	1:6400	1:6400
Nr. 16	0	0	1:100	0	0	0	0

XXI.

dem Serum								
Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10	Nr. 11	Nr. 12	Nr. 13	Nr. 14	Nr. 15	Nr. 16
1:200	1:800	1:800	1:800	1:3200	1:3200	1:1600	1:6400	1:25600
1:400	1:800	1:1600	1:1600	1:800	1:3200	1:1600	1:6400	1:12800
1:400	1:800	1:3200	1:3200	1:3200	1:6400	1:3200	1:12800	1:12800
1:400	1:800	1:800	1:1600	1:3200	1:3200	1:1600	1:6400	1:12800
1:400	1:800	0	0	1:200	1:12800	1:3200	1:12800	1:12800
1:400	1:800	0	0	0	1:12800	1:6400	1:12800	1:25600
1:400	1:800	1:1600	1:800	1:400	1:1600	1:1600	1:6400	1:12800
1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:1600	1:1600	1:800	1:6400	1:12800
1:800	1:800	1:6400	1:6400	1:3200	1:6400	1:3200	1:6400	1:25600
1:800	1:800	1:3200	1:6400	1:1600	1:6400	1:3200	1:6400	1:25600
1:400	1:800	1:3200	1:6400	1:1600	1:3200	1:1600	1:12800	1:12800
1:400	1:800	1:800	1:6400	0	1:3200	1:3200	1:6400	1:12800
1:400	1:800	1:800	1:800	1:1600	1:3200	1:800	0	1:3200
1:400	1:800	1:3200	1:6400	1:1600	1:6400	1:3200	1:12800	1:12800
1:1600	1:1600	1:3200	1:6400	1:1600	1:6400	1:6400	1:12800	1:12800
1:800	1:800	1:3200	1:1600	1:800	1:3200	1:3200	1:3200	1:12800
1:400	1:800	1:3200	1:1600	1:1600	1:3200	1:1600	1:12800	1:12800
1:400	1:800	1:800	1:800	1:1600	1:12800	1:3200	1:12800	1:25600
1:3200	1:12800	1:12800	1:12800	1:3200	1:6400	1:6400	1:12800	1:25600
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1:400	1:400	0	0	0	0	0	1:12800	1:6400
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	1:100	1:400
0	1:50	0	0	0	0	0	0	0
0	1:50	0	0	0	0	0	0	0
1:25	1:200	1:400	1:3200	1:800	1:1600	1:1600	1:800	1:1600
1:25	1:25	0	0	0	0	0	0	0
1:100	1:200	1:1600	1:1600	1:800	1:1600	1:3200	1:1600	1:6400
1:50	1:200	1:800	1:1600	1:800	1:800	1:1600	1:1600	1:3200
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1:50	1:200	1:400	1:1600	1:800	1:1600	1:1600	1:1600	1:3200
1:200	1:400	1:12800	1:12800	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:12800
1:50	1:100	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle XXI

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei						
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7
Nr. 17	1:12800	1:12800	1:1600	1:12800	1:3200	1:6400	1:1600
Nr. 18	0	1:1600	0	0	1:200	0	1:200
Nr. 19	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 20	0	0	0	0	0	0	0

Serum Nr. 1 und 2 durch gleichzeitige Immunisation mit derselben
„ Nr. 3, 4, 5, 6 und 7 „ „ „ „ „
„ Nr. 8 und 9 „ „ „ „ „
„ Nr. 10, 11 und 12 „ „ „ „ „
„ Nr. 13 und 14 „ „ „ „ „
„ Nr. 15 und 16 „ „ „ „ „

Stamm x_{19} Berlin, 3 mit dem Stamm x_{19} Weil-Felix und 4 mit dem Stamm Weil x_2 gewonnen wurden.

Die Titration wurde in der Weise ausgeführt, dass von den Serumverdünnungen 1 : 25, 1 : 50, 1 : 100 usw. 1,0 ccm in Röhrchen abgemessen wurden. Danach wurde jedem Röhrchen 1,0 ccm 24 St. alte Bakterienbouillonkultur zugesetzt. Ein Röhrchen wurde zur Kontrolle nur mit physiologischer Kochsalzlösung und Bakterienbouillon gefüllt, und die Röhrchen wurden für 2 St. bei 37° in den Wasserthermostaten gestellt, wonach das Resultat abgelesen wurde. Die bei demselben Mal dargestellten Infektionssera wurden gleichzeitig mit denselben Bakterienbouillons titriert. Die mit diesen 16 Sera gewonnenen Ergebnisse habe ich in der Tabelle XXI angeführt, in der die mit den einzelnen Sera bei den verschiedenen Proteus-Stämmen gefundenen Titergrenzen angegeben sind. In den Versuchen, wo auch die Reaktion der Verdünnung 1 : 25 negativ war, ist als Titergrenze 0 gesetzt.

Aus der Tabelle geht hervor, dass sämtliche x-Stämme wenigstens einigermassen durch alle mit dem Stamm x_{19} Berlin erhaltenen Sera (Nr. 1—9) agglutiniert wurden. Von den mit dem Stamm x_{19} Weil-Felix erhaltenen Sera (Nr. 10—12) fällen Nr. 10 und 11 die Stämme Weil x_1 und Weil x_2 sowie das Serum Nr. 12 die Stämme Weil x_2 und xS_5 nicht. Von den x_2-Sera (Nr. 13—16) hinwieder gibt Nr. 15 mit dem Stamm xS_9 ein negatives Resultat. Besonders der Stamm xS_9, aber auch die Stämme Die-

(Forts.)

dem Serum								
Nr. 8	Nr. 9	Nr. 10	Nr. 11	Nr. 12	Nr. 13	Nr. 14	Nr. 15	Nr. 16
1:200	1:400	1:12800	1:12800	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:12800
0	1:200	1:800	1:1600	1:400	1:1600	1:3200	1:800	1:3200
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0

Emulsion von x_{19} Berlin erhalten.
" " x_{19} " "
" " x_{19} " "
" " x_{19} Weil-Felix erhalten.
" " Weil x_3 erhalten.
" " " " "

nes 2 und Dienes 3 sind im allgemeinen verhältnismässig schwach agglutiniert worden. Vergleicht man die mit den verschiedenen Stämmen gefundenen Titerwerte mit dem Titer, welcher mit dem zur Immunisation gebrauchten Stamm erhalten worden ist, so kann man kein konstantes Verhältnis feststellen. Zum Teil lassen sich diese Unterschiede und Variationen wohl so erklären, dass, wie Braun und Salomon konstatiert haben, die x-Stämme bezüglich ihrer Agglutinogene nicht identisch sind, sondern neben den ihnen gemeinsamen Agglutinogenen auch untereinander verschiedene besitzen. Wenn sich aber die mit derselben Bakterienemulsion zu derselben Zeit durch Immunisation erhaltenen Sera verschieden gegenüber derselben Bakterienbouillon verhalten, wie z. B. die Sera 10—12 bei den Stämmen Dienes 2 und xS_5, so dürfte man wohl noch annehmen müssen, dass auch das verschiedenartige Reaktionsvermögen der Versuchstiere einen mitwirkenden Faktor darstellt, und dass man daher durch Behandlung mit dem selben Antigen von verschiedenen Versuchstieren in bezug auf ihre Agglutinine verschiedene Sera erhält. Dieselbe Tatsache geht auch aus den Versuchen mit gewöhnlichen Proteus-Stämmen hervor.

Beim Vergleich der in der Tabelle enthaltenen, mit gewöhnlichen Proteus-Stämmen gewonnenen Resultate untereinander und mit den bei x-Stämmen gefundenen Ergebnissen bemerkt man nämlich, dass die Stämme 15 und 17 durch alle untersuchten Sera ungefähr bis zu denselben Titergrenzen agglutiniert werden wie

mehrere x-Stämme. Der Stamm Nr. 10 wird agglutiniert durch 14, die Stämme 8, 11 und 14 durch 12 und die Stämme 2 und 18 durch 11 Sera. Die Stämme 5 und 16 werden schwach durch 3, 9 durch 2 Sera und 6, 7, 12 und 13 je durch ein Serum agglutiniert. Die Stämme Nr. 1, 3, 4, 19 und 20 haben mit allen Sera ein negatives Resultat gegeben.

Betrachtet man das Verhalten der bei demselben Male dargestellten Sera gegenüber denselben Bakterienkulturen, so findet man in den mit gewöhnlichen Proteus-Stämmen gewonnenen Resultaten ähnliche Variationen wie bei den x-Stämmen, ja noch grössere Abweichungen. Beispielsweise agglutiniert das Serum Nr. 1 nicht die Stämme Nr. 8, 11, 14 und 18, die das zur gleichen Zeit durch Immunisation mit derselben x_{19}-Emulsion erhaltene Serum Nr. 2 bis zur Verdünnung 1:1600—1:3200 fällt. Auch die Sera 3—7 verhalten sich gegenüber gewöhnlichen Proteusbazillen sehr verschieden. Am grössten ist der Unterschied zwischen den Sera 6 und 7, von denen jenes nur 3 gewöhnliche Proteus-Stämmen, dieses dagegen 9 agglutiniert.

Wie ich früher erwähnt habe, gruppieren Weil und Felix die saprophytischen Proteus-Stämme in drei Gruppen, jenachdem wie sie sich gegenüber den Immunsera verhalten, die mit auf 60° erwärmten x-Bazillen erhalten sind. Im Hinblick hierauf habe ich das gegenseitige Verhalten der x-Stämme und der bei uns isolierten gewöhnlichen Proteus-Stämme auch durch Immunsera, die mit auf 60° erwärmten Bakterien dargestellt waren, verglichen. Experimentiert habe ich mit 5 Sera, die ich sämtlich durch Immunisation mit dem Stamm x_{19} Berlin erhalten habe. Die mit diesen Sera gewonnenen Resultate sind in Tabelle XXII zusammengestellt.

Tabelle XXII.

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum				
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5
Dienes 2	1:25600	1:400	1:800	1:6400	1:25
Dienes 3	1:25600	1:400	0	1:6400	0
A_X Epstein	1:12800	1:3200	1:6400	1:6400	1:3200
Langhammer 180	1:6400	1:800	1:1600	1:6400	1:800
Weil x_1	1:12800	1:25	1:800	1:6400	1:200
Weil x_2	1:6400	1:800	1:1600	1:3200	1:25

Tabelle XXII (Forts.)

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum				
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5
Weil x_3	1:6400	1:800	1:1600	1:12800	1:800
Felix 3	1:6400	1:1600	1:3200	1:6400	1:1600
x_{19} Weil-Felix	1:25600	1:1600	1:3200	1:6400	1:3200
x_{21}	1:25600	1:3200	1:3200	1:6400	1:1600
xS_1	1:3200	1:800	1:800	1:1600	1:1600
xS_5	1:12800	1:25	1:25	1:6400	1:1600
xS_9	1:3200	1:400	1:400	1:1600	1:1600
xS_{17}	1:12800	1:3200	1:6400	1:6400	1:3200
xS_{18}	1:25600	1:6400	1:6400	1:3200	1:3200
xS_{19}	1:1600	1:3200	1:3200	1:1600	1:1600
R 158	1:3200	1:3200	1:6400	1:3200	1:800
R 311	1:12800	0	0	1:6400	1:200
x_{19} Berlin	1:25600	1:25600	1:25600	1:25600	1:6400
Nr. 1	0	0	0	0	0
Nr. 2	1:3200	0	0	1:3200	0
Nr. 3	0	0	0	0	0
Nr. 4	0	0	0	0	0
Nr. 5	0	0	0	0	0
Nr. 6	0	0	0	1:25	0
Nr. 7	0	0	0	0	0
Nr. 8	1:3200	0	0	1:1600	0
Nr. 9	0	0	0	0	0
Nr. 10	1:100	1:25	1:25	0	1:800
Nr. 11	1:400	0	0	0	0
Nr. 12	0	0	0	0	0
Nr. 13	0	0	0	1:400	1:200
Nr. 14	0	1:25	1:25	1:25	0
Nr. 15	1:25600	1:100	1:400	1:12800	1:6400
Nr. 16	0	1:25	1:25	1:100	0
Nr. 17	1:25600	1:200	1:800	1:12800	1:12800
Nr. 18	0	0	0	0	0
Nr. 19	0	0	0	0	1:100
Nr. 20	0	0	0	0	1:50

Sämtliche Sera durch Immunisation mit einer 1 St. auf 60° erwärmten Emulsion von x_{19} Berlin erhalten. Nr. 1, 2 und 3 gleichzeitig mit derselben Emulsion, Nr. 4 und 5 zu verschiedenen Malen und mit verschiedenen Emulsionen.

SACHS und SCHLOSSBERGER erhielten mit auf 60° erwärmten x-Bakterien in bezug auf die x-Stämme ähnliche Immunsera wie mit lebenden Bakterien. Aus Tabelle XXII wird ersichtlich, dass auch die Immunsera, die ich mit dem auf 60° erwärmten x_{19} bekommen habe, im grossen ganzen sich nicht nur zu den x-Stämmen, sondern auch zu den gewöhnlichen Proteus-Stämmen ebenso wie die mit lebenden x-Bakterien gewonnenen, in Tabelle XXI angeführten Sera verhalten. Die einen Sera agglutinieren alle x-Stämme, während andere es nicht tun. Aus das Verhalten der gewöhnlichen Proteus-Stämme gegenüber verschiedenen Sera zeigt Verschiedenheiten, und die zu gleicher Zeit dargestellten Sera verhalten sich gegenüber denselben Bakterienemulsionen auf verschiedenerlei Weise. Auch hier agglutinieren die Stämme Nr. 15 und 17 mit allen Sera.

BRAUN und SCHAEFFER bekamen durch Immunisation mit der Weilschen O-Form kein O-Immunserum, sondern das Serum enthielt ausser einer grossen Menge spezifischer auch nichtspezifische Agglutinine. Beim Immunisieren von 5 Kaninchen mit der von mir isolierten O-Form erhielt ich 3 Sera, die sich wie die mit dem gewöhnlichen x_{19} gewonnenen Sera verhielten. Zwei Kaninchen starben einige Stunden nach der ersten Bakterieninjektion.

SACHS und SCHLOSSBERGER erhielten mit auf 80° erwärmten Bakterien spezifische Sera, wiewohl sie auch Sera bekamen, in denen sich reichlich nichtspezifische Agglutinine fanden. FELIX und MITZENMACHER erzielten mit auf 80° erwärmten Bakterien keine spezifischen Sera. Dagegen gaben die $^1/_2$ St. auf 100° erwärmten x-Bazillen meistens reine O-Sera.

Da meine Bemühungen, durch Immunisation mit der O-Form O-Immunserum darzustellen, nicht zu dem gewünschten Resultat führten und es doch für die Feststellung eventueller x-Stämme unter den von mir untersuchten gewöhnlichen Proteus-Stämmen von Wichtigkeit war, O-Immunserum zu erhalten, versuchte ich solches Serum durch Immunisation mit auf 100° erwärmten x_{19}-Bazillen zu gewinnen. Ich immunisierte mit $^1/_2$ St. auf 100° erwärmter x_{19} (Berlin) -Emulsion sechs Kaninchen mit einmonatlichem Zwischenraum je drei gleichzeitig. Von diesen Tieren starben einige Stunden nach der Injektion 4. Von einem in jeder Reihe erhielt ich je ein agglutinierendes Serum, womit ich dann alle mir zugänglichen Proteus-Stämme untersuchte. Die Resultate habe ich in Tabelle XXIII wiedergegeben.

Tabelle XXIII.

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum	
	Nr. 1	Nr. 2
Dienes 2	1:200	0
Dienes 3	1:25	0
A_X Epstein	1:3200	1:1600
Langhammer 180	1:800	1:800
Weil x_1	1:800	0
Weil x_2	1:400	0
Weil x_3	1:1600	1:800
Felix $_3$	1:1600	1:1600
x_{19} Weil-Felix	1:1600	1:1600
x_{21}	1:3200	1:1600
xS_1	1:800	1:1600
xS_5	1:800	1:400
xS_9	1:800	1:1600
xS_{17}	1:1600	1:800
xS_{18}	1:3200	1:800
xS_{19}	0	1:50
R 158	1:200	0
R 311	1:100	0
x_{19} Berlin	1:1600	1:6400
Nr. 1	0	0
Nr. 2	0	0
Nr. 3	0	0
Nr. 4	0	0
Nr. 5	0	0
Nr. 6	0	0
Nr. 7	0	0
Nr. 8	0	0
Nr. 9	0	0
Nr. 10	0	0
Nr. 11	0	0
Nr. 12	0	0
Nr. 13	1:100	0
Nr. 14	0	0
Nr. 15	1:3200	1:12800
Nr. 16	0	0

Tabelle XXIII (Forts.)

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum	
	Nr. 1	Nr. 2
Nr. 17	1:3200	1:12800
Nr. 18	0	0
Nr. 19	0	0
Nr. 20	0	0

Sera zu verschiedenen Malen mit verschiedenen 1/2 St. auf 100° erwärmten Bakterienemulsionen von x_{19} Berlin erhalten.

Das Serum Nr. 1 agglutinierte, von xS_{19} abgesehen, alle x-Stämme. Ausserdem agglutinierte es die gewöhnlichen Proteus-Stämme Nr. 15 und 17 sowie schwach auch den Stamm 13. Die Agglutination mit diesem Serum war wie bei den mit dem gewöhnlichen x_{19} erhaltenen Sera locker grobflockig. Das Serum Nr. 2 agglutinierte nur die zur x_{19}-Gruppe gehörigen x-Stämme und ausserdem die Stämme Nr. 15 und 17. Die Agglutination mit diesem Serum war immer fester.

Die Stämme Nr. 15 und 17 sind also von allen x-Sera agglutiniert worden. Auch das in Tabelle XXIII aufgeführte Serum Nr. 2, das sich in jeder Hinsicht wie ein O-Serum verhält, flockt diese Proteus-Stämme kräftig aus. Da sich die Stämme Nr. 15 und 17 auch kulturell wie die x-Stämme verhielten, dürfte man wohl annehmen müssen, dass sie zu den x-Stämmen und speziell zu der x_{19}-Gruppe gehören.

Bei Anwendung von 1 St. auf 80° erwärmten Bakterienkulturen kann man nach SACHS mit x_2- und x_{19}-Immunsera serologisch die zu diesen Gruppen gehörenden Bakterien differenzieren, denn erwärmt werden die Proteus-Bazillen im allgemeinen nur durch ein spezifisches Immunserum agglutiniert. SACHS und SCHLOSSBERGER erhielten allerdings durch Immunisation mit x_{19} ein Serum, welches x_2 auch erwärmt agglutinierte.

Um die obige Schlussfolgerung, dass die Stämme Nr. 15 und 17 zur x_{19}-Gruppe gehören, zu sichern, habe ich diese Stämme parallel mit den Stämmen x_{19} Berlin und Weil x_2 sowohl lebend als 1 St. auf 80° erwärmt mit vier x_2- und sechs x_{19}-Sera untersucht. Die hierbei erhaltenen Titergrenzen habe ich in Tabelle XXIV zusammengestellt.

Tabelle XXIV.

Serum	x_{19} Berlin		Weil x_2		Stamm Nr. 15		Stamm Nr. 17	
	Lebend	1 St. auf 80° erw.	Lebend	1 St. auf 80° erw.	Lebend	1 St. auf 80° erw.	Lebend	1 St. auf 80° erw.
x_2-Serum Nr. 1	1:10000	0	1:10000	1:1000	1:10000	0	1:10000	0
„ „ Nr. 2	1:20000	0	1:20000	1:1000	1:20000	0	1:20000	0
„ „ Nr. 3	1:10000	0	1:10000	1:500	1:10000	0	1:10000	0
„ „ Nr. 4	1:20000	1:500	1:20000	1:1000	1:20000	1:500	1:20000	1:200
x_{19}- „ Nr. 1	1:20000	1:200	1:5000	0	1:20000	1:200	1:20000	1:200
„ „ Nr. 2	1:10000	1:200	1:1000	0	1:10000	1:200	1:10000	1:200
„ „ Nr. 3	1:10000	1:100	1:1000	0	1:10000	1:200	1:10000	1:100
„ „ Nr. 4	1:5000	1:200	1:5000	0	1:5000	1:200	1:5000	1;200
„ „ Nr. 5	1:1000	1:50	1:1000	0	1:1000	1:100	1:1000	1:100
„ „ Nr. 6	1:2000	1:200	1:1000	0	1:2000	1:200	1:2000	1:200

Bei Durchsicht der Tabelle erhellt, dass sämtliche x_{19}-Sera mit erwärmten x_2-Bazillen ein negatives Resultat geben, dass aber die Stämme Nr. 15 und 17 auch erwärmt agglutinieren. Von den x_2-Sera geben drei mit erwärmten x_{19}-Bazillen, aber auch mit den Stämmen Nr. 15 und 17 erwärmt ein negatives Resultat. Ein x_2-Serum dagegen agglutiniert sämtliche studierten Stämme auch erwärmt. Bei allen Sera verhalten sich die Stämme Nr. 15 und 17 erwärmt ebenso wie die erwärmte x_{19}-Kultur, und auch diese Versuche unterstützen mithin die Annahme, dass die Stämme Nr. 15 und 17 der x_{19}-Gruppe angehören.

Um die x-Stämme und die gewöhnlichen Proteus-Stämme auch durch mit gewöhnlichen Proteusbazillen erhaltenen Sera untereinander vergleichen zu können, habe ich Infektionssera mit den Stämmen Nr. 1 (in Tabelle XXV Serum Nr. 1), 15 (Serum Nr. 6) und 20 (Serum Nr. 7) je eins und mit den Stämmen Nr. 2 (Sera Nr. 2 und 3) und 3 (Sera Nr. 4 und 5) je zwei dargestellt. Mit diesen Sera untersuchte ich dann die Agglutinabilität der verschiedenen Proteus-Stämme, und die gewonnenen Resultate habe ich in Tabelle XXV wiedergegeben.

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die mit den Proteus-Stämmen Nr. 1 und 20 erhaltenen Sera (Nr. 1 und 7) keinen einzigen x-Stamm und auch nicht die Stämme Nr. 15 und 17 agglutinieren. Dagegen agglutinieren sie sich gegenseitig schwach und ausserdem

einige andere gewöhnliche Proteus-Stämme. Die mit dem Stamm Nr. 2 erhaltenen Sera (Nr. 2 und 3) agglutinieren verhältnismässig kräftig, abgesehen von xS_9, alle x-Stämme sowie die Stämme Nr. 15 und 17 und ferner mehrere gewöhnliche Proteus-Stämme bald schwächer, bald kräftiger. Der Stamm Nr. 3, der von keinem einzigen x-Stammserum agglutiniert wurde, wird durch die mit Nr. 2 gewonnenen Sera agglutiniert und gibt selbst ein Infektionsserum, welches fast alle x-Stämme sowie die Stämme Nr. 2, 15 und 17 und schwach noch Nr. 19 fällt. Vergleicht man die mit den Sera 2 und 3 sowie 4 und 5 gefundenen Resultate untereinander, so sieht man, dass die gleichzeitig mit denselben Bakterienemulsionen dargestellten Sera in bezug auf ihre Agglutinine nicht identisch sind.

Tabelle XXV.

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum						
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7
Dienes 2	0	1:3200	1:12800	0	1:200	1:1600	0
Dienes 3	0	1:6400	1:12800	1:1600	1:3200	1:1600	0
A_X Epstein	0	1:6400	1:6400	1:800	1:400	1:6400	0
Langhammer 180	0	1:6400	1:6400	1:1600	1:3200	1:3200	0
Weil x_1	0	1:6400	1:6400	1:1600	1:3200	1:3200	0
Weil x_2	0	1:6400	1:6400	1:1600	1:3200	1:3200	0
Weil x_3	0	1:6400	1:3200	1:400	1:1600	1:3200	0
Felix 3	0	1:3200	1:3200	1:400	1:1600	1:3200	0
x_{19} Weil-Felix ..	0	1:6400	1:6400	1:400	1:1600	1:6400	0
x_{21}	0	1:6400	1:6400	1:1600	1:3200	1:3200	0
xS_1	0	1:6400	1:6400	1:400	1:3200	1:6400	0
xS_5	0	1:6400	1:6400	1:400	1:1600	1:3200	0
xS_9	0	0	0	0	0	1:3200	0
xS_{17}	0	1:6400	1:6400	1:400	1:400	1:3200	0
xS_{18}	0	1:6400	1:6400	1:1600	1:3200	1:3200	0
xS_{19}	0	1:3200	1:6400	1:800	1:1600	1:1600	0
R 158	0	1:6400	1:6400	1:400	1:1600	1:3200	0
R 311	0	1:6400	1:6400	1:1600	1:3200	1:3200	0
x_{19} Berlin	0	1:12800	1:12800	1:12800	1:12800	1:12800	0
Nr. 1	1:1600	0	0	0	0	0	1:200
Nr. 2	0	1:25600	1:25600	1:400	1:3200	1:1600	0
Nr. 3	1:100	1:200	1:800	1:3200	1:3200	0	0
Nr. 4	0	1:400	1:200	0	0	0	1:200

Tabelle XXV (Forts.)

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum						
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7
Nr. 5	0	0	0	0	0	0	1:400
Nr. 6	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 7	1:100	0	0	0	0	0	1:100
Nr. 8	0	1:3200	1:1600	0	0	1:1600	1:100
Nr. 9	0	1:400	0	0	0	0	0
Nr. 10	0	1:3200	1:1600	0	0	1:800	1:50
Nr. 11	0	1:3200	1:1600	0	0	1:800	1:50
Nr. 12	1:50	1:50	0	0	0	0	0
Nr. 13	0	1:3200	1:200	0	0	0	0
Nr. 14	0	1:3200	1:1600	0	0	1:800	0
Nr. 15	0	1:6400	1:6400	1:400	1:3200	1:6400	0
Nr. 16	0	0	0	0	0	0	0
Nr. 17	0	1:6400	1:6400	1:400	1:3200	1:3200	0
Nr. 18	0	1:3200	1:1600	0	0	1:1600	0
Nr. 19	1:50	1:400	0	1:50	1:100	0	0
Nr. 20	1:100	0	0	0	0	0	1:1600

Serum Nr. 1 durch Immunisation mit Stamm Nr. 1 erhalten.

Serum Nr. 2 und 3 durch gleichzeitige Immunisation mit derselben Emulsion von Stamm Nr. 2 erhalten.

Serum Nr. 4 und 5 durch gleichzeitige Immunisation mit derselben Emulsion von Stamm 3 erhalten.

Serum Nr. 6 durch Immunisation mit Stamm Nr. 15 erhalten.

Serum Nr. 7 durch Immunisation mit Stamm Nr. 20 erhalten.

Das mit dem Stamm Nr. 15 erhaltene Serum (Nr. 6) agglutinierte alle x-Stämme, den Stamm Nr. 17 nebst einigen anderen gewöhnlichen Proteus-Stämmen. Dieses Serum agglutinierte die Stämme x_{19} Berlin, Nr. 17 und den zur Immunisation benutzten Nr. 15 auch 1 St. auf 80° erwärmt (Verd. 1 : 500). Mit erwärmtem x_2 dagegen ergab sich ein negatives Resultat. Auch dieser Versuch deutet also auf Zugehörigkeit der Stämme Nr. 15 und 17 zu der x_{19}-Gruppe.

Für die Frage der Beziehungen zwischen den x-Stämmen und den saprophytischen Proteus-Stämmen wäre es wünschenswert gewesen, alle diese aus fleckfieberfreiem Material isolierten Proteus-Stämme auch durch Serum der Patienten, aus denen sie isoliert

waren, mit den x-Stämmen vergleichen zu können, zumal da solche Vergleiche in der Literatur nur recht spärlich anzutreffen sind.

Much und Soucek erhielten in ihren zwei Fällen von Proteus-Allgemeininfektion mit einem Proteus-Stamm, den sie aus Kranken isoliert hatten (der eine aus dem Harn, der andere aus dem Blut und dem Harn), eine Eigenserumagglutination in Verdünnung 1 : 100, während x_{19} durch das eine Serum bei 1 : 750 und durch das andere bei 1:100 agglutiniert wurde. Prausnitz fand in einem Fall von Proteus-Allgemeininfektion, in dem die Weil-Felix-sche Reaktion bei 1 : 1600 positiv war, mit einem aus dem Harn des Kranken isolierten Proteus-Stamm mit Eigenserum eine negative Reaktion. Wolff isolierte aus drei Gesunden einen x_{19}-Stamm und konstatierte mit dem Serum dieser Personen sowohl bei eigenen als bei einem Laboratorium-x_{19}-Stamm eine negative Agglutination.

Leider habe ich nicht alle mir verfügbaren Stämme auf diese Weise vergleichen können. Indessen will ich doch meine Resultate mit den von mir untersuchten Stämmen Nr. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19 und 20 in der folgenden Tabelle XXVI wiedergeben, in der ich das Serum des dem Proteus-Stamm entsprechenden Kranken mit der Nummer des Bakterienstammes sowie

Tabelle XXVI.

Serum	Titergrenze	
	bei dem eigenen Proteus	bei x_{19}
Nr. 5	0	0
Nr. 6	1:8	0
Nr. 7	1:4	1:16
Nr. 8	1:8	0
Nr. 9	0	0
Nr. 10	0	1:16
Nr. 11	0	1:128
Nr. 12	0	1:8
Nr. 13	0	0
Nr. 15	0	0
Nr. 16	0	0
Nr. 18	0	0
Nr. 19	0	0
Nr. 20	0	0

die Titergrenzen bei der Agglutination mit dem eigenen Proteus und x_{19} anführe. Die Titergrenze ist mit 0 bezeichnet, wenn bei der Verdünnung 1 : 4 und darüber ein negatives Resultat erzielt worden ist, und zwar ist die Titration von der Verdünnung 1 : 4 an nach der früher erwähnten Methodik und mit Bouillonkulturen vorgenommen.

Von den untersuchten 14 Sera reagierten also bloss 3 mit dem eigenen Proteus und vier mit x_{19}. Nur das Serum Nr. 11 gab mit x_{19} eine relativ kräftige Reaktion, mit dem eigenen Proteus aber war die Reaktion dieses Serums negativ. Auch die Sera Nr. 10 und 12, welche x_{19} agglutinierten, gaben mit dem eigenen Proteus ein negatives Resultat. Die Sera Nr. 6 und 8 hinwieder haben nur den eigenen Proteus, aber nicht x_{19} agglutiniert. Nur das Serum Nr. 7 hat, wenn auch schwach, sowohl mit seinem eigenen Proteus als auch mit x_{19} reagiert. Die Sera Nr. 5, 9, 13, 15, 16, 18, 19 und 20 haben sowohl mit ihrem eigenen Proteus als mit x_{19} ein negatives Ergebnis gegeben.

Schliesslich habe ich Agglutinationsversuche mit den verschiedenen Proteus-Stämmen ausgeführt, in denen ich die früher erwähnten, x_{19} agglutinierenden Sera von einem Tuberkelkranken (Seite 48) und einem mit Paratyphus immunisierten Kaninchen (Seite 33) anwandte. Als dann im Februar-April 1923 an der Ostgrenze Finnlands einige Fleckfieberfälle vorkamen, erhielt ich durch Vermittlung von Dozent Dr. Murto ein Fleckfieberserum zur Untersuchung. Auch damit verglich ich das gegenseitige agglutinatorische Verhalten der verschiedenen Proteus-Stämme. Die mit diesen drei Sera erhaltenen Resultate habe ich in Tabelle XXVII zusammengestellt.

Tabelle XXVII.

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum		
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3
Dienes 2	1:80	1:160	1:100
Dienes 3	1:20	1:80	1:100
A_X Epstein	1:80	1:160	1:400
Langhammer 180 .	1:80	1:160	1:200
Weil x_1	1:20	1:80	1:100
Weil x_2	1:40	1:80	1:100
Weil x_3	1:20	1:80	1:200

Tabelle XXVII (Forts.)

B. proteus-Stamm	Titergrenze bei dem Serum		
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3
Felix 3	1:40	1:160	1:200
x_{19} Weil-Felix	1:640	1:80	1:200
x_{21}	1:40	1:80	1:200
xS_1	1:80	1:80	1:200
xS_5	1:80	1:80	1:200
xS_9	1:40	1:20	1:50
xS_{17}	1:80	1:160	1:100
xS_{18}	1:80	1:160	1:200
xS_{19}	1:160	1:80	1:200
R 158	1:40	1:80	1:200
R 311	1:40	1:80	1:200
x_{19} Berlin	1:640	1:1280	1:800
Nr. 1	1:10	0	0
Nr. 2	1:40	1:20	1:100
Nr. 3	1:5	0	0
Nr. 4	1:10	1:10	0
Nr. 5	1:5	0	0
Nr. 6	1:20	0	0
Nr. 7	1:10	0	0
Nr. 8	1:40	1:40	1:100
Nr. 9	0	0	0
Nr. 10	1:80	1:40	1:200
Nr. 11	1:80	1:40	1:200
Nr. 12	0	0	0
Nr. 13	1:40	0	0
Nr. 14	1:20	1:40	1:200
Nr. 15	1:320	1:80	1:200
Nr. 16	0	1:10	0
Nr. 17	1:160	1:40	1:200
Nr. 18	1:40	1:40	1:200
Nr. 19	0	0	0
Nr. 20	0	0	0

Serum Nr. 1: Serum eines Tuberkelkranken.
" Nr. 2: " " Paratyphuskaninchens. } Titration bei 1:5 beginnend.
" Nr. 3: Fleckfieberserum. Titration bei 1:25 beginnend.

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass das Serum des Tuberkelkranken und des mit Paratyphus immunisierten Kaninchens wie auch das des Fleckfieberkranken alle x-Stämme agglutinieren, obschon der Agglutinationstiter bei den verschiedenen Stämmen verschieden ist. Das Serum des Tuberkelkranken agglutiniert von den gewöhnlichen Proteus-Stämmen 15, obwohl einige allerdings sehr schwach. Das Serum des mit Paratyphus immunisierten Kaninchens agglutiniert 10 gewöhnliche Proteus-Stämme. Das Fleckfieberserum reagiert mit 8 gewöhnlichen Proteus-Stämmen, darunter auch mit den Stämmen Nr. 15 und 17, die also auch hiernach zur x-Gruppe gehören. Von den übrigen durch Fleckfieberserum agglutinierbaren gewöhnlichen Proteus-Stämmen verhält sich nur der Stamm Nr. 2 kulturell wie die x-Stämme. Dieser Stamm wurde jedoch nicht einmal lebend durch alle x_{19}- oder x_2-Sera agglutiniert. Er wurde durch das x_{19}-O-Serum nicht agglutiniert und erwärmt (1 St. auf 80°) von keinem einzigen der untersuchten x-Sera gefällt. Die mit Stamm Nr. 2 dargestellten Sera gaben auch mit erwärmten x_{19}- und x_2-Bazillen ein negatives Resultat. Dieser Stamm gehört also weder der x_{19}- noch der x_2-Gruppe an. Die Stämme Nr. 8, 10, 11, 14 und 18, die ebenfalls durch Fleckfieberserum agglutiniert werden, unterscheiden sich schon kulturell von den x-Stämmen. Das Fleckfieberserum kann also, wie auch Weil und Felix in Ausnahmefällen konstatiert haben, ausser den x-Stämmen mehrere gewöhnliche Proteus-Stämme agglutinieren.

Wie Schaeffer und Wolff bin auch ich durch meine Versuche mit gekreuzter Agglutination zu dem Endergebnis gekommen, dass eine Gruppierung der Proteus-Arten mit Hilfe der Agglutination unmöglich oder wenigstens recht schwierig ist. Aus den oben referierten Versuchen geht das gleiche hervor, was früher von Braun und Salomon und von Schaeffer konstatiert worden ist: dass ein mit einem Proteus-Stamm erhaltenes Immunserum ein vollständig negatives Resultat mit einem anderen Stamm geben kann, während das mit diesem gewonnene Immunserum den ersteren Stamm kräftig agglutiniert. Ferner aber erhellt auch, dass sich die zu verschiedenen Malen mit demselben Stamm erhaltenen Sera, ja die bei demselben Mal mit derselben Bakterienemulsion aus verschiedenen Versuchstieren gewonnenen Sera gegenüber nichtspezifischen Proteus-Stämmen verschieden verhalten können, d. h. die Zahl der agglutinierbaren Stämme und die Agglutinationsintensität durch verschiedene Sera sind recht verschieden.

Aus den oben referierten Versuchen ergibt sich weiter noch, dass die sog. x-Stämme auch anderswo als im Organismus des Fleckfieberkranken gefunden werden können. Von den 20 hier isolierten Proteus-Stämmen verhielten sich nämlich zwei (Nr. 15 und 17) in allen Hinsichten wie die Proteus-Stämme der x_{19}-Gruppe.

III. Die Thermoresistenz der Agglutinine der x_{19}-Immunsera des Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der O- und H-Formen.

Die theoretische Forschung über die Weil-Felixsche Reaktion hat auch die Thermoresistenz der Agglutinine des Fleckfieberserums in Betracht gezogen.

Dietrich beobachtete bei den Fleckfiebersera keinen erwähnenswerten Unterschied zwischen den Agglutinationstitern des aktiven und des inaktivierten Serums. Einigemal erhielt er jedoch mit inaktiviertem Serum eine schwächere Reaktion als mit aktivem.

Hamburger und Bauch konstatierten, dass das Fleckfieberserum $^1/_2$ St. auf ca. 60° erwärmt seine x_{19} agglutinierende Fähigkeit verliert. Csépai und Jakobitz kamen durch 1-stündige Erwärmung auf 63—65° zu demselben Resultat.

Braun und Salomon bemerkten, dass sich die verschiedenen Fleckfiebersera verschieden verhalten: die meisten Sera agglutinieren schwächer, nachdem sie 1 St. auf 56° erwärmt worden sind, dagegen erhält sich die agglutinierende Fähigkeit einiger Sera bei dieser Erwärmung unverändert.

Sachs und Schlossberger stellten fest, dass man bei $^1/_2$-stündiger Erwärmung auf 60° oft eine proagglutinoide Zone erhält, wobei die grösseren Serummengen ein negatives Resultat geben, während die kleineren mit einer Agglutination reagieren. Bei $^1/_2$-stündiger Erwärmung auf 65° verschwindet das Agglutinationsvermögen des Serums vollständig.

Im allgemeinen herrscht die Ansicht, dass die Agglutinine der Fleckfiebersera thermolabiler sind als die Agglutinine der x_{19}-Immunsera. Braun und Salomon beobachteten, dass die Immunsera des Kaninchens eine 1-stündige Erwärmung auf 56° gut vertragen. Csépai konnte bei 1-stündiger Erwärmung auf 63° in den Immunsera wenigstens keine erwähnenswerte Titerabnahme bemerken. Hamburger und Bauch fanden, dass die Immunag-

glutinine erst verschwanden, wenn das Serum 1/2 Stunde auf 75—80° erwärmt wurde. Jakobitz erhielt bei 1 St. auf 75° erwärmtem Serum ein negatives Agglutinationsergebnis. Prausnitz beobachtete, dass die Agglutinine des x_{19}-Immunserums des Menschen bei 1-stündiger Erwärmung auf 70° verschwanden.

Bei 1/2-stündiger Erwärmung eines x_{19}-Immunserums von Kaninchen auf 56° habe ich kein einziges Mal eine Veränderung des Agglutinationstiters konstatieren können. Weiter untersuchte ich die Einwirkung verschieden langer Erwärmungsperioden auf das Serum. Um höhere Temperaturen anwenden zu können, verdünnte ich das Serum vor dem Erwärmen mit physiologischer Kochsalzlösung 1:5. Diese Serumverdünnung füllte ich in mehrere Röhrchen und stellte die Röhrchen gleichzeitig bei konstanter Temperatur ins Wasserbad. Nach verschieden langen Zeiträumen (5′, 15′, 1/2 St., 1 St., 2 St., 4 St. und 8 St.) nahm ich ein Röhrchen heraus und stellte es in den Eisschrank, in dem ein Röhrchen mit Serumverdünnung unerwärmt aufbewahrt war. Gleichzeitig wurden die verschieden lange erwärmten Serumproben und eine unerwärmte mit derselben Bakterienbouillon titriert. Zuerst machte ich mit sechs Sera Versuche bei gleichzeitiger Erwärmung auf 65°. Die mit diesen Sera erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle XXVIII veranschaulicht.

Aus der Tabelle ersieht man, dass die 1-stündige Erwärmung auf 65° nur bei dem Serum Nr. 4 eine bemerkenswerte Abnahme der Agglutinine hervorgerufen hat. Bei den übrigen Sera findet sich allerdings eine geringe, bei Nr. 5 und 6 sogar eine relativ grosse Abschwächung der Agglutination, die im allgemeinen schon bei einer Erwärmung während 5′—15′ erhalten wurde. Die Sera Nr. 5 und 6, die bis 8 St. erwärmt wurden, verloren auch bei dieser Dauer ihr agglutinierendes Vermögen nicht ganz.

Danach erwärmte ich gleichzeitig fünf Sera auf 70°. Die dabei gefundenen Titerwerte habe ich in Tabelle XXIX zusammengestellt.

Hieraus geht hervor, dass eine Erwärmung auf 70° das agglutinierende Vermögen des Immunserums schnell herabsetzt, obwohl eine 4-stündige Erwärmung nur bei einem untersuchten Serum genügt hat, die Agglutination vollständig zu vernichten.

Die erwähnten auf 70° erwärmten fünf Sera wurden alle noch gleichzeitig auf 75° erwärmt. Die so erhaltenen Resultate sind in Tabelle XXX wiedergegeben.

Tabelle XXVIII.

Serum Nr.	Titergrenze bei dem Serum							
	aktiv	5′ auf 65° erwärmt	15′ auf 65° erwärmt	½ St. auf 65° erwärmt	1 St. auf 65° erwärmt	2 St. auf 65° erwärmt	4 St. auf 65° erwärmt	8 St. auf 65° erwärmt
1	1:25600	1:12800	1:12800	1:12800	1:12800	nicht untersucht	nicht untersucht	nicht untersucht
2	1:12800	1:12800	1:12800	1:6400	1:6400	1:6400	„ „	„ „
3	1:6400	1:3200	1:3200	1:3200	1:3200	1:3200	„ „	„ „
4	1:3200	1:3200	1:3200	1:400	1:25	1:25	„ „	„ „
5	1:3200	nicht untersucht	1:1600	1:800	1:800	1:400	1:400	1:100
6	1:3200	„ „	1:1600	1:1600	1:800	1:800	1:800	1:800

Tabelle XXIX.

Serum Nr.	Titergrenze bei dem Serum					
	aktiv	15′ auf 70° erwärmt	1/2 St. auf 70° erwärmt	1 St. auf 70° erwärmt	2 St. auf 70° erwärmt	4 St. auf 70° erwärmt
1	1:25600	1:1600	1:1600	1:800	1:800	0
2	1:12800	1:800	1:800	1:800	1:800	1:400
3	1:12800	1:6400	1:6400	1:3200	1:1600	1:1600
4	1:25600	1:12800	1:6400	1:3200	1:3200	1·1600
5	1:6400	1:3200	1:1600	1:1600	1:1600	1:400

Tabelle XXX.

Serum Nr.	Titergrenze bei dem Serum				
	aktiv	15′ auf 75° erwärmt	1/2 St. auf 75° erwärmt	1 St. auf 75° erwärmt	2 St. auf 75° erwärmt
1	1:25600	1:1600	0	0	0
2	1:12800	1:100	0	0	0
3	1:12800	1:6400	1:6400	1:1600	1:800
4	1:25600	1:3200	1:3200	1:3200	1:3200
5	1:6400	1:3200	1:3200	1:3200	1:3200

Hier sehen wir, dass auch eine Erwärmung auf 75° wenigstens in 2 St. nicht die agglutinierende Fähigkeit aller Sera zu vernichten vermag. Bei den Sera Nr. 1 und 2 aber wurde schon durch Erwärmung während 1/2 St. ein völlig inaktives Serum erhalten.

Das in den Tabellen XXIX und XXX angeführte Serum Nr. 4 wurde noch auf 76—78° erwärmt. Dabei zeigte sich, dass das Serum 15′ und 1/2 St. erwärmt noch bei 1 : 3200 agglutinierte. Das 1 St. erwärmte Serum reagierte bei 1 : 1600 und noch 2 St. erwärmt bei 1 : 100. Mit dem 4 St. auf 76—78° erwärmten Serum wurde schon bei der Verdünnung 1 : 25 eine negative Agglutinationsreaktion gefunden.

Aus diesen Versuchen erhellt evident, dass sich die x_{19}-Immunsera bei Erwärmung ebenso verhalten wie die übrigen Immunsera: die einen werden bei niedrigerer Temperatur und schneller inaktiviert, während die anderen eine stärkere Erwärmung vertragen.

SACHS und SCHLOSSBERGER verglichen die Labilität der Agglutinine von Fleckfieberseris in bezug auf die O- und H-Formen

ohne zwischen den O- und H-Formen noch zwischen lebenden und erwärmten Bakterien einen Unterschied feststellen zu können.

Weil und Felix verglichen die Thermoresistenz der x_{19}-Kaninchenimmunsera bei den O- und H-Formen und kamen zu dem Ergebnis, dass die O-Agglutinine thermolabiler als die H-Agglutinine sind: die O-Agglutinine verschwinden schon bei $^1/_2$-stündiger Erwärmung auf 70° vollständig, während $^1/_2$-stündige Erwärmung auf 75° nicht genügt, um die H-Agglutinine vollständig zu vernichten.

Nimmt man mit Weil und Felix an, dass die O-Form nur einen und die H-Form zwei Rezeptoren besitzt, von denen der eine mit der O-Form gemeinsam, und dass das Fleckfieberserum nur O-Agglutinin, das Immunserum dagegen sowohl O- als H-Agglutinin enthält, so erscheint es ganz natürlich, dass die Agglutinine des Fleckfieberserums gegenüber beiden Formen gleichzeitig verschwinden. Es ist auch klar, dass, wenn in der Thermoresistenz des Immunserums ein Unterschied bezüglich der O- und H-Formen besteht, derselbe von der Art sein müsste, wie ihn Weil und Felix darstellen.

Wenn man aber annimmt, dass die O- und H-Formen nur quantitativ, nicht qualitativ voneinander unterschieden sind, d. h. dass beide mehrere Rezeptoren besitzen, aber quantitativ in verschiedenen Verhältnissen, dann kann die Sachlage eine andere sein.

Die Inaktivierungsgeschwindigkeit der Typhus- und Coli-Agglutinine bei Erwärmung ist bei den verschiedenen Versuchstieren verschieden. In bezug auf diese Agglutinine hat man angenommen, dass das Agglutinin keine homogene Substanz, sondern aus einer Menge Partialagglutinine zusammengesetzt sei, deren Thermostabilität eine verschiedene wäre (Streng).

Wendet man diese Annahme auf die x_{19}-Agglutinine an, so kann man sich denken, dass bei verschiedenen Versuchstieren verschiedene Mengen thermostabilere und thermolabilere x_{19}-Partialagglutinine gebildet würden. Bei manchen Versuchstieren könnten thermostabilere Agglutinine zu den Rezeptoren entstehen, welche sich vorzugsweise in der O-Form finden, bei anderen wiederum zu den Rezeptoren, welche hauptsächlich in der H-Form anzutreffen sind.

Es ist natürlich, dass ein nur bestimmte Partialagglutinine enthaltendes Serum schlechter oder garnicht Bakterienemulsionen

agglutiniert, in denen sich sehr wenig den Partialagglutinen entsprechende Rezeptoren finden.

Wenn also bei der Erwärmung eines Serums nur hauptsächlich den in x_{19}-O vorkommenden Rezeptoren entsprechendes thermostabiles Partialagglutinin übrigbleibt, müsste x_{19}-O noch ziemlich gut agglutiniert werden, während x_{19}-H, in dem von diesen Rezeptoren wenig vorhanden ist, schwach oder garnicht agglutiniert würde. Enthielte das Serum hinwieder thermostabiles Partialagglutinin gegenüber den vorzugsweise in x_{19}-H vorkommenden Rezeptoren, so müsste x_{19}-H agglutiniert werden und x_{19}-O ein negatives Resultat geben. Wenn wiederum thermostabiles Partialagglutinin zu beiden oder zu keinem der erwähnten Rezeptoren entsteht, müsste die Inaktivierung des Serums gegenüber den x_{19}-O- und x_{19}-H-Formen parallel verlaufen.

Um über das Verhalten der x_{19}-Immunsera in erwärmtem Zustand zu den x_{19}-O- und x_{19}-H-Formen Klarheit zu gewinnen, habe ich die Agglutinabilität dieser Formen in 24 St. alten Bouillonkulturen durch auf 65° und 75° erwärmte Sera verglichen. Die Resultate habe ich in den Tabellen XXXI und XXXII zusammen-

Tabelle XXXI.

Serum Nr.	Titration mit	Titergrenze bei dem Serum						
		aktiv	15′ auf 65° erwärmt	½ St. auf 65° erwärmt	1 St. auf 65° erwärmt	2 St. auf 65° erwärmt	4 St. auf 65° erwärmt	8 St. auf 65° erwärmt
1	x_{19}-O	1:1600	1:1600	1:1600	1:800	1:800	1:800	1:800
	x_{19}-H	1:800	1:800	1:800	1:400	1:400	1:200	1:50
2	x_{19}-O	1:400	1:400	1:400	1:400	1:400	1:400	1:400
	x_{19}-H	1:400	1:400	1:400	1:400	1:200	1:200	1:100
3	x_{19}-O	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400
	x_{19}-H	1:12800	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400
4	x_{19}-O	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400
	x_{19}-H	1:12800	1:3200	1:3200	1:3200	1:3200	1:1600	1:1600
5	x_{19}-O	1:400	1:200	1:200	0	0	0	0
	x_{19}-H	1:3200	1:1600	1:800	1:800	1:400	1:400	1:100
6	x_{19}-O	1:1600	1:800	1:800	1:800	1:800	1:800	1:800
	x_{19}-H	1:3200	1:1600	1:1600	1:800	1:800	1:400	1:400

Tabelle XXXII.

Serum Nr.	Titration mit	Titergrenze bei dem Serum					
		aktiv	15′ auf 75° erwärmt	½ St. auf 75° erwärmt	1 St. auf 75° erwärmt	2 St. auf 75° erwärmt	4 St. auf 75° erwärmt
1	x_{19}-O	1:400	1:200	0	0	0	0
	x_{19}-H	1:400	1:25	0	0	0	0
2	x_{19}-O	1:800	1:400	1:400	1:50	0	0
	x_{19}-H	1:800	0	0	0	0	0
3	x_{19}-O	1:6400	1:800	1:200	1:100	1:100	1:100
	x_{19}-H	1:6400	1:3200	1:1600	1:800	1:800	1:800
4	x_{19}-O	1:6400	1:3200	1:1600	1:1600	1:1600	1:1600
	x_{19}-H	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400	1:6400

gestellt, aus denen man ersieht, dass die Abschwächung der x_{19}-O- und x_{19}-H-Agglutinine bei Erwärmung nicht bei allen Sera parallel verläuft: bei den einen Sera werden die O-Agglutinine schneller schwächer und verschwinden schneller, in den anderen die H-Agglutinine, während bei einigen Sera kein Unterschied zwischen den O- und H-Agglutininen zu bemerken ist.

Die gewonnenen Ergebnisse sprechen also für die Vermutung, dass die O- und H-Formen nur quantitativ verschieden sind.

Über die Thermoresistenz der x_{19}-Agglutinine nichtspezifischer Sera habe ich in der Literatur nichts erwähnt gefunden. Obgleich ich keine Gelegenheit gehabt habe, in dieser Hinsicht mehr als ein Serum zu studieren, möchte ich doch die damit erhaltenen Resultate vorlegen.

Das untersuchte Serum stammte von dem früher (Seite 48) erwähnten, mehrmals untersuchten Tuberkelkranken und agglutinierte aktiv die O-Form bei 1:80 und die H-Form bei 1:320. 15′ auf 65° erwärmt gab es mit der O-Form schon in Verdünnung 1:5 ein negatives Resultat, während die H-Form bei 1:80 agglutiniert wurde. Das ½ St. auf 65° erwärmte Serum agglutinierte die H-Form bei 1:20 und das 1 St. auf 65° erwärmte bei 1:10. 2 St. auf 65° erwärmt gab das Serum gleichfalls mit der H-Form ein negatives Resultat. Die Agglutinine des Serums sind also relativ thermolabil, und die O-Agglutinine scheinen in diesem Fall schneller als die H-Agglutinine inaktiviert zu werden.

IV. Die Einwirkung nichtspezifischer Injektionen auf die x_{19}-Immunagglutinationskurve.

Wie erwähnt, herrscht in der theoretischen Deutung der Weil-Felixschen Reaktion keine volle Einigkeit, weil dieselbe im allgemeinen nicht als gewöhnliche Immunitätsreaktion anerkannt wird. Es wäre daher von Interesse zu untersuchen, wie die x_{19}-Agglutinine bei Fleckfieber auf nichtspezifische Irritamente reagierten, denn es ist ja konstatiert, dass, ebenso wie beispielsweise die Typhusagglutinine sich bei Typhusimmunisierten oder früher an Typhus Erkrankten durch den Einfluss akuter Infektionskrankheiten vermehren (Kasel und Mann, Flechseder, Čančik, Soucek, Conradi und Bieling, Weil und Felix), auch die Weil-Felixsche Reaktion neu auftritt oder stärker wird bei an akuten Infektionskrankheiten Leidenden, die früher ein Fleckfieber durchgemacht haben (Arnstein, Seyfarth sowie Kraus und de la Barrera).

Da ich jedoch nicht in der Lage gewesen bin, solche Untersuchungen an Fleckfieberkranken anzustellen, habe ich an den mir zur Verfügung stehenden x_{19}-immunisierten Kaninchen studiert, wie die x_{19}-Immunagglutinine auf nichtspezifische Reize reagieren. Dies habe ich mit umso mehr Berechtigung getan, als die Einwirkung nichtspezifischer Stoffe auf den infizierten Organismus ihrem ganzen Umfang nach unter lebhafter Erörterung steht und noch nicht als aufgeklärt angesehen werden kann.

Im Verlauf der Agglutinationskurve lassen sich nach den Untersuchungen von Jörgensen und Madsen und nach den daran anschliessenden Versuchen Levins vier Phasen unterscheiden: 1) 2—3 Tage nach der Bakterieninjektion, wo im Blute überhaupt keine Agglutinine nachzuweisen sind; im Gegenteil kann der normale Agglutiningehalt abnehmen; 2) 3—6 Tage schneller Anstieg, bis 7—13 Tage nach der Injektion das Titermaximum erreicht ist; 3) schneller Abfall und 4) weiterer langsamer Abfall. Diese Kurve ist mit einer einzigen subkutanen Bakterieninjektion erhalten wor-

den, und die Auffassung Jörgensens und Madsens über die Agglutinationskurve hat allgemeine Anerkennung gefunden.

Mit einer intravenösen Bakterieninjektion erhielt Wirgin nach einer Latenzperiode von 2 Tagen einen allmählichen Anstieg, dessen Gipfelpunkt 8 Tage nach der Einspritzung eintritt. Dann folgt ein anfangs schneller, darauf nach und nach verlangsamter Abfall, und die Form der Kurve entspricht also ziemlich genau derjenigen von Jörgensen und Madsen.

Nach Weichardt und Schrader aber beginnt der Typhusagglutinationstiter sofort nach einer intravenösen Bakterieninjektion zu steigen, und zwar erfolgt der Anstieg mit ziemlich gleichmässiger Geschwindigkeit und erreicht seinen höchsten Wert 14—17 Tage nach der Injektion; auf dieser Höhe hält sich der Titer mehrere Tage lang.

Hofmann erhielt mit einer intravenösen Bakterieninjektion einen nach einer 2-tägigen Latenzperiode einsetzenden Anstieg des Agglutinationstiters, der am 4 Tage eine beschleunigte Geschwindigkeit zeigte; 5 Tage nach der Einspritzung wurde der Endtiter erreicht, der lange unverändert blieb; erst nach Wochen und Monaten war ein Abfall zu beobachten.

Tsukahara sah, dass Agglutinin etwa 3 Tage nach einer intravenösen Bakterieninjektion im Blute erschien. Der Agglutiningehalt war 6—8 Tage nach der Einspritzung am höchsten. Nach etwa 14 Tagen begann der Agglutinationstiter zu sinken.

Da die von Weichardt und Schrader, von Hofmann sowie von Tsukahara erhaltenen Agglutinationskurven mehr oder weniger von den früher allgemein anerkannten Immunitätskurven abweichen, habe ich den Verlauf der Agglutinationskurve zu bestimmen versucht, indem ich zum Immunisieren speziell x_{19} anwandte.

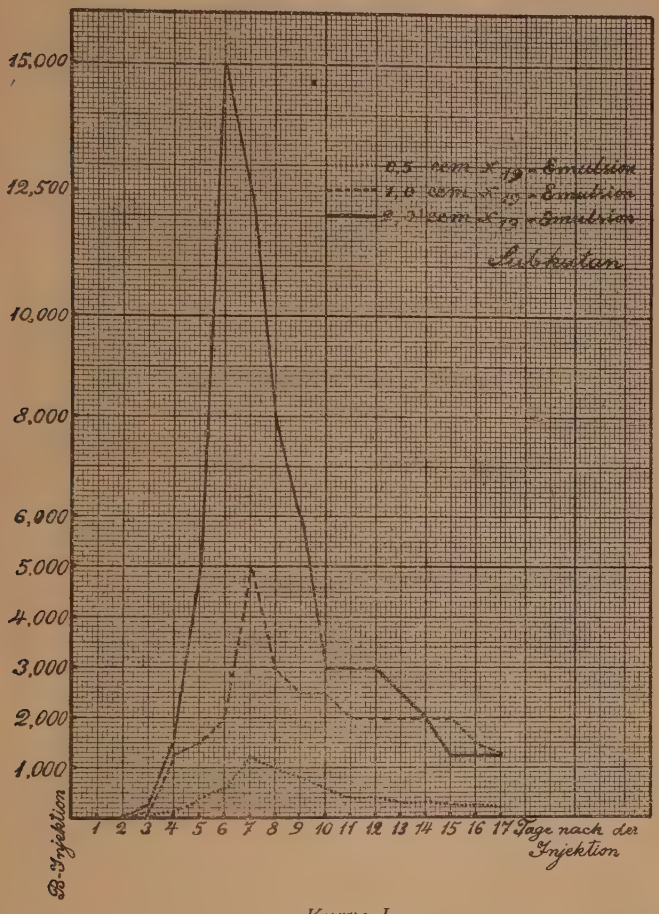
Aus 24 St. alten Agarkulturen von dem B. proteus-x_{19}-Stamm Berlin stellte ich eine Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung (1 Schrägagarkultur in 10 ccm NaCl-L.) dar. Dieselbe Bakterienemulsion injizierte ich gleichzeitig in drei Kaninchen subkutan zu 0,5, 1,0 und 2,0 ccm. Entsprechend der Methodik von Jörgensen und Madsen entnahm ich Blutproben vor der Injektion, 24 St. nach der Injektion und dann mit 24-stündigen Intervallen an 17 Tagen. Aus den Blutproben wurde durch Zentrifugieren das Serum abgeschieden und bis zur Untersuchung im Eisschrank aufbewahrt. Sämtliche Serumproben wurden am Ende des Versuches gleichzeitig titriert, wobei als Indikator dieselbe 24 St. alte

x_{19}-Bouillonkultur diente. Nachdem ich durch eine vorläufige Titration festgestellt hatte, in welcher Gegend die Titergrenze ungefähr verlief, führte ich die endgültige Titration unter Anwendung des folgenden Verfahrens aus, das nur wenig von der Methodik abweicht, welche JÖRGENSEN und MADSEN befolgt haben.

Das Serum wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Von der bei dem Vorversuche gefundenen Serumverdünnung (jedoch nicht unter 1:25) wurde 1,0, 0,8, 0,65, 0,50, 0,40, 0,33, 0,25, 0,20, 0,16 und 0,12 ccm in kleine Röhrchen abgemessen. Das Volumen wurde mit physiol. NaCl-Lösung auf 1,0 ccm aufgefüllt und schliesslich 1,0 ccm Bakterienbouillon zu jeder Serumverdünnung zugesetzt. Ausserdem wurde eine Kontrolle aufgestellt: Bakterienbouillon und physiol. NaCl-Lösung je 1,0 ccm. Die Röhrchen wurden für 2 St. bei 37° in den Wasserthermostaten gestellt, wonach das Resultat makroskopisch abgelesen wurde. Es wurde zunächst aus einer Serie ein Röhrchen genommen, in dem noch eine deutliche Agglutination vorhanden war. In jeder anderen Serie wurden die Röhrchen aufgesucht, in denen die Agglutination ebenso kräftig war wie in dem ersten Röhrchen. Zur Kontrolle wurde die Agglutinationsintensität noch in der Weise verglichen, dass mehrere Röhrchen der ersten Serie zum Ausgangspunkt genommen wurden. Bei diesen Versuchen zeigte sich anfangs eine 2—3-tägige Latenzperiode, auf welche eine schnelle Zunahme des Titers folgte. 6—7 Tage nach der Einspritzung wurde das Titermaximum erreicht, wonach ein zunächst schneller, dann allmählich verlangsamter Abfall einsetzte. Die bei den Versuchen gewonnenen Ergebnisse habe ich in den folgenden Kurven wiedergegeben, die ziemlich genau den Resultaten von JÖRGENSEN und MADSEN sowie von LEVIN entsprechen. Das Titermaximum ist allerdings in meinen Versuchen, mit denen der genannten Forscher verglichen, relativ früh erreicht. Dies dürfte wenigstens zum Teil auf der Beschaffenheit des angewandten Antigens beruhen. Teilweise können wohl auch die individuellen Schwankungen der Reaktionsweise der Versuchstiere auf das Resultat einwirken.

Da ich bei den folgenden Versuchen vorzugsweise durch intravenöse Bakterieninjektionen immunisierte Kaninchen benutzte und gerade die so erhaltenen Agglutinationskurven von WEICHARDT und SCHRADER, HOFMANN und TSUKAHARA stark voneinander sowie auch von der erwähnten allgemein anerkannten,

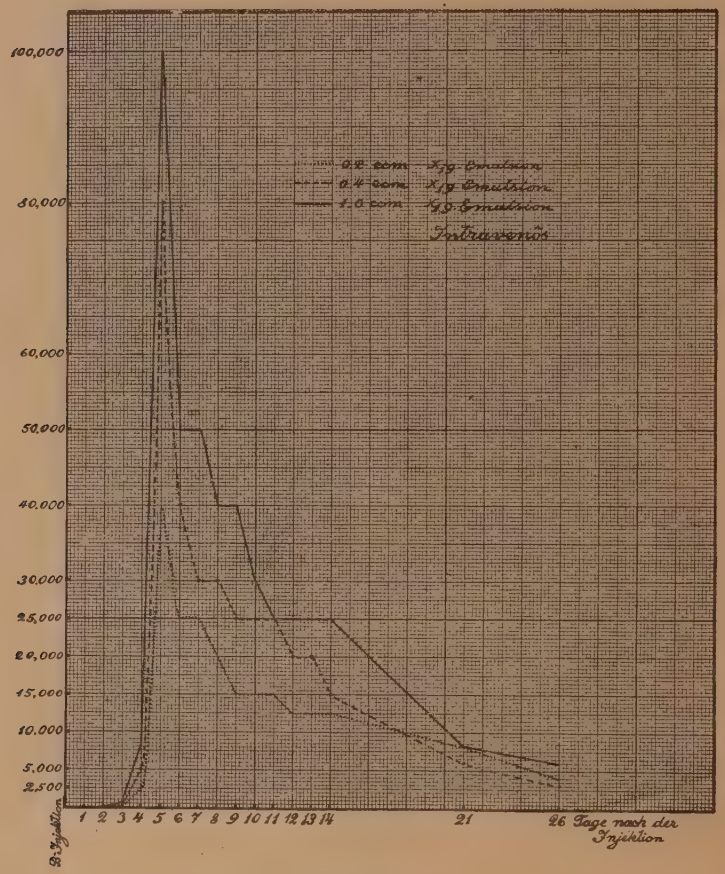
durch subkutane Bakterieninjektionen gewonnenen Kurve abweichen, schien es mir geboten, den Verlauf der Agglutinationskurve auch bei Anwendung der intravenösen Immunisationsmethodik zu bestimmen. Zu diesem Zweck injizierte ich von der auf



Kurve I.

die oben erwähnte Weise dargestellten x_{19}-Emulsion drei Kaninchen gleichzeitig intravenös 0,2, 0,4 und 1,0 ccm. Blutproben entnahm ich wie in dem vorhergehenden Versuch vor der Einspritzung, 24 St. danach sowie mit 24-stündigen Intervallen während zweier Wochen und noch 21 und 26 Tage nach der Einspritzung. Die Serumproben titrierte ich wiederum alle gleichzeitig mit derselben Bakterienbouillon unter Anwendung der oben geschilderten

Methodik. Die Resultate habe ich in den beifolgenden Kurven wiedergegeben, aus denen hervorgeht, dass bei allen Versuchstieren auf eine 2-tägige Latenzperiode eine schnelle Zunahme des Titers folgte, die 5 Tage nach der Injektion ihren Gipfelpunkt



Kurve II.

erreichte. Dann folgte eine anfangs schnelle und später verlangsamte Abnahme.

Diese Kurven erinnern in hohem Grade an die früher mitgeteilten Agglutinationskurven, die ich bei subkutaner Immunisation erhalten hatte; nur das Titermaximum wird bei der intravenösen Methodik früher erreicht, und soweit man aus so wenigen Versuchen Schlüsse ziehen darf, erhält man bei intravenöser Immunisation höhere Titerwerte als durch subkutane Bakterieninjektionen.

Nach Stäubli steht die injizierte Bakterienmenge in keinerlei Proportion zu der erreichten Titerhöhe, sondern man kann bei Immunisierung mit einer sehr kleinen Bakterienmenge einen ebenso hohen Agglutinationstiter erhalten wie mit einer viel grösseren.

Jörgensen hat aus seinen Untersuchungen den Eindruck empfangen, dass eine grössere Bakteriendosis unter sonst ähnlichen Bedingungen einen höheren Agglutinationstiter ergibt.

Meine oben referierten, mit verschieden grossen Bakteriendosen ausgeführten Parallelversuche scheinen für die Auffassung Jörgensens zu sprechen, denn sowohl bei subkutaner als bei intravenöser Immunisation erhielt ich einen desto höheren Titer, je grösser die Bakterienmenge war, die ich zur Immunisation benutzte.

Bevor ich zur Einspritzung nichtspezifischer Substanzen in x_{19}-immunisierte Kaninchen schritt, wollte ich feststellen, welchen Einfluss eine erneute x_{19}-Injektion auf den Verlauf der Agglutinationskurve ausübte.

Bei Einspritzung von Typhusbazillen in früher typhusimmunisierte Meerschweinchen beobachtete Stäubli keine sog. negative Phase, d. h. keine gleich nach der Bakterieninjektion erfolgende Abnahme des Agglutinationstiters.

Dagegen konstatierte Jörgensen, dass der Titer bei mit Choleravibrionen, Typhus- und Colibazillen immunisierten Kaninchen einen Tag nach einer erneuten Bakterieninjektion niedriger war als vor der Einspritzung. Aber schon 1 Tag später hatte der Titer seinen früheren Wert erreicht, und die nach der erneuten Bakterieninjektion entstehende Agglutinationskurve nahm eine Form an, die der bei der ersten Injektion erhaltenen Kurvenform glich.

Tsukahara hat ebenfalls bei erneuter Bakterieninjektion eine ähnliche Agglutinationskurve wie bei der ersten Einspritzung bekommen.

In allen hier erwähnten Untersuchungen sind zum Studium Blutproben mit 1-tägigen Intervallen entnommen worden. Da es jedoch möglich ist, dass eine erneute Bakterieninjektion am Einspritzungstag Veränderungen in der Agglutinationskurve hervorruft, die 1 Tag nach der Injektion schon verschwunden wären, habe ich am Einspritzungstag mehrere Blutproben entnommen.

Hahn und Langer sowie Trommsdorf haben konstatiert, dass, wenn man einem immunisierten Kaninchen viel Blut — ca. 15—30 ccm im Tage — entnimmt, der Agglutinationstiter des Serums steigt. Obwohl die bei meinen Versuchen zur Untersuchung

entnommenen Blutmengen viel kleiner sind als die von den erwähnten Forschern angegebenen Quantitäten, während ich täglich im ganzen etwa 5 ccm entnommen habe, habe ich doch Gewissheit darüber zu gewinnen versucht, dass die möglicherweise nach der Bakterieninjektion eintretenden Schwankungen des Agglutinationstiters nicht auf der Entnahme der Blutproben beruhen oder dass in dem Serum sonst nicht von selbst nennenswerte Titerschwankungen stattfinden. Zu diesem Zweck entnahm ich fünf x_{19}-immunisierten Kaninchen während der langsamen Abfallsphase der Agglutinationskurve Blutproben um 9 Uhr vorm., 1 Uhr nachm., 5 Uhr nachm., 9 Uhr nachm. und um 9 Uhr des folgenden Morgens und titrierte sämtliche Proben gleichzeitig mit derselben Bakterienbouillon. Dabei konnte ich in keinem einzigen Fall irgendwelche Veränderungen des Agglutinationstiters nach der einen oder der anderen Richtung hin beobachten.

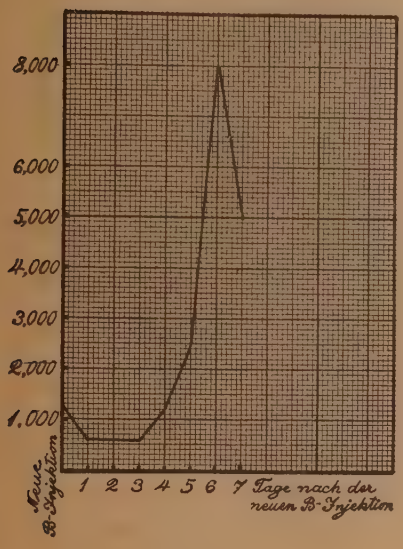
Alle erneuten x_{19}-Bakterieninjektionen sowie auch die nichtspezifischen Einspritzungen habe ich intravenös während der langsamen Abfallsperiode der Agglutinationskurve um 9 Uhr vorm. ausgeführt. Die Blutproben habe ich vor der Injektion und 4 St., 8 St., 12 St. und 24 St. danach entnommen. Alle zu demselben Versuch gehörenden Serumproben wurden immer gleichzeitig mit derselben Bakterienbouillon titriert.

Die zur Immunisation verwandte x_{19}-Emulsion spritzte ich sechs Kaninchen zu 1,0 ccm und zweien zu 2,0 ccm ein. Bei der Titration der diesen Kaninchen entnommenen Serumproben erhielt ich die Resultate, die in Tabelle XXXIII zusammengestellt sind.

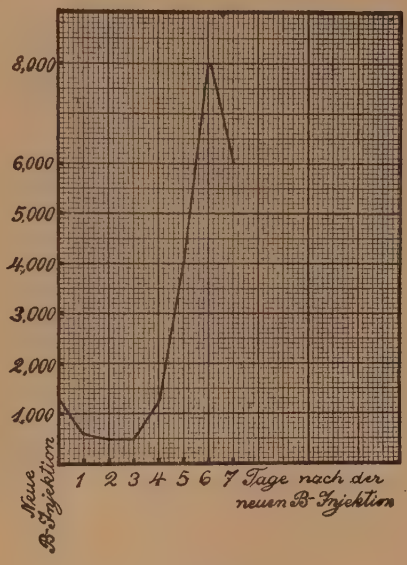
Tabelle XXXIII.

Kaninchen Nr.	Menge d. Bakterienemulsion bei der neuen Injekt.	Titergrenze mit x_{19}				
		vor der Injektion	4 St. nach der Injektion	8 St. nach der Injektion	12 St. nach der Injektion	24 St. nach der Injektion
1	1,0	1:5000	1:3000	1:1000	1:4000	1:4000
2	1,0	1:5000	1:3000	1:2000	1:3000	1:3000
3	1,0	1:2000	1:500	1:1000	1:1000	1:2000
4	1,0	1:4000	1:3000	1:1000	1:4000	1:4000
5	1,0	1:4000	1:1000	1:3000	1:3000	1:3000
6	1,0	1:4000	1:1000	1:1000	1:3000	1:5000
7	2,0	1:1250	1:1250	1:1000	1:600	1:600
8	2,0	1:1250	1:1250	1:1000	1:600	1:600

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass der Agglutinationstiter bei jedem Versuchstier nach der Bakterieninjektion sank, also eine negative Phase erhalten wurde. Bei drei Kaninchen hatte der Titer schon in 4 St. seinen niedrigsten Punkt erreicht; bei dreien geschah dies in 8 St. und bei zweien in 12 St. Am folgenden Tage hatten zwei Kaninchen ihren früheren Titerwert erreicht, fünf befanden sich unterhalb desselben, und eins war bereits über seinen Ausgangswert gestiegen.



Kurve III.



Kurve IV.

Bei den zwei letzten Kaninchen (Nr. 7 und 8) verfolgte ich noch unter Anwendung der früheren Methodik die Titerschwankungen mit 24-stündigen Intervallen weiter. Dabei konstatierte ich, dass mit einer erneuten Bakterieninjektion eine ziemlich ähnliche Agglutinationskurve erhalten wurde wie bei der ersten Einspritzung, d. h. der Titer begann 4 Tage nach der Injektion zu steigen und erreichte mit beschleunigter Anstiegsgeschwindigkeit 2 Tage später sein Maximum, auf welches dann, wie aus den obenstehenden Kurven (III u. IV) hervorgeht, ein Abfall folgte.

In meinen folgenden Versuchen untersuchte ich dann den Einfluss nichtspezifischer Reize auf die x_{19}-Agglutinationskurve. Zu den Injektionen benutzte ich ausser Typhusbazillen leichterhältliche, für die Reizmitteltherapie empfohlene Substanzen. So

studierte ich die Einwirkung von Milch, Caseosan, Deuteroalbumose, Elektroferrol, Natrium nucleinicum und Methylenblau auf den Agglutinationstiter.

Conradi und Bieling konstatierten, dass eine intravenöse Coli-, Dysenterie- und Diphtherieinfektion bei typhusimmunisierten Kaninchen, bei denen der Typhusagglutinationstiter schon im Sinken begriffen ist, eine Vermehrung der Typhusagglutinine verursacht. Auch eine Typhusbazilleninjektion erhöht den gesunkenen Paratyphusagglutinationstiter bei den mit Paratyphus A immunisierten Kaninchen. Dieser Titeranstieg, die sog. anamnestische Serumreaktion, folgt auf den Anstieg der Agglutinationskurve des später eingespritzten Bakteriums und erreicht in 4 bis 16 Tagen sein Maximum, wonach ein schneller Rückgang auf den früheren Wert stattfindet.

Bieling beobachtete bei Versuchen mit Kaninchen, die er mit Dysenterie- und Typhusbazillen immunisiert hatte, dass die anamnestische Agglutinationskurve ohne Inkubationszeit gleich nach einer heterologen Bakterieninjektion ansteigt.

Tsukahara konnte bei typhus-, dysenterie-, paratyphus- und choleraimmunisierten Kaninchen nicht regelmässig nach einer heterologen Bakterieninjektionen einen Anstieg der anamnestischen Agglutinationskurve konstatieren. Bei einer Anzahl von Versuchstieren war eine solche anamnestische Reaktion jedoch wahrzunehmen, und die anamnestische Kurve folgte wie in den Versuchen von Conradi und Bieling dem Verlauf der Agglutinationskurve des später eingespritzten Bakteriums.

Löhr beobachtete bei Typhuskranken und -konvaleszenten sowie bei Bazillenträgern, dass eine Colivaccineinspritzung einen Durchbruch von Typhusagglutininen ins Blut verursachte. Der Agglutiningehalt des Serums ist am höchsten 3—4 Stunden nach der Vaccininjektion. Dann folgt bei hochfiebernden Kranken eine schnelle, bei Konvaleszenten und Bazillenträgern eine langsamere Abnahme der Agglutininmenge.

Lüdke fand nicht, dass das Colivaccin irgendwie auf den Agglutinationstiter von Typhuskranken einwirkte, und auch Hofmann konnte keinmal feststellen, dass eine heterologe Bakterieninjektion bei typhusimmunisierten Kaninchen einen Anstieg des Typhus-Agglutinationstiters hervorrief.

Von einer Typhusbazillenemulsion, die so dargestellt war, dass eine 24 St. alte Schrägagarkultur in 10 ccm physiologische

Kochsalzlösung emulgiert wurde, injizierte ich zunächst sechs Kaninchen 1,0 ccm. Blutproben wurden vor der Einspritzung, 4 St., 8 St., 12 St. und 24 St. danach und ferner mit 24-stündigen Intervallen 7 Tage lang entnommen. Alle demselben Kaninchen entnommenen Serumproben wurden gleichzeitig sowohl mit x_{19} als mit dem Typhusbazillus titriert, wobei von diesen Bakterien 24 St. alte Bouillonkulturen benutzt wurden. Von den Serumverdünnungen 1:10, 1:20, 1:40 usw. wurde je 1,0 ccm in kleine Röhrchen abgemessen, in die dann ein gleich grosses Volumen Bakterienbouillon zugesetzt wurde. Die Röhrchen wurden für 2 St. bei 37° in den Wasserthermostaten gestellt, wonach das Resultat makroskopisch abgelesen wurde. Hierbei wurde konstatiert, dass am Einspritzungstag im x_{19}-Agglutinationstiter keine Schwankungen zu erkennen waren. Dagegen ergab sich bei einem Versuchstier schon nach 24 St. eine Erhöhung des x_{19}-Agglutinationstiters, die 2 Tage nach der Injektion, also bevor Typhusagglutinine im Blute zu erscheinen beginnen, ihr Maximum erreicht hatte und danach rasch auf ihren vorigen Stand herabging. Bei einem zweiten Versuchstier wurde ein Anstieg des x_{19}-Agglutinationstiters 3 Tage nach der Einspritzung und das Maximum 24 St. später gefunden, wonach ein schneller Abfall eintrat. In diesem Fall war während des Anstiegs auch schon ein solcher der Typhusagglutinationskurve zu konstatieren. Bei den vier anderen Versuchstieren liess sich während einer Woche nach der heterologen Injektion keine x_{19}-Agglutinationstiterzunahme ermitteln. Alle in diesen Versuchen gewonnenen Ergebnisse: die Titergrenzen sowohl mit x_{19} als mit dem Typhusbazillus, habe ich in der folgenden Tabelle (XXXIV) wiedergegeben.

Nachdem die Typhusagglutinationskurve bei den zu den oben referierten Versuchen gebrauchten Kaninchen ihren höchsten Titer passiert hatte, injizierte ich ihnen von neuem 2,0 ccm der auf dieselbe Weise dargestellten Typhusbazillenemulsion. Auch diesmal waren an dem Einspritzungstag keine Titerschwankungen wahrzunehmen, aber 2—4 Tage nach der Injektion war der x_{19}-Agglutinationstiter bei drei Kaninchen viel höher als vor der Einspritzung. Blutproben wurden diesmal täglich bis 5 Tage nach der Einspritzung entnommen, und auch die bei diesen Versuchen erzielten Resultate sind in Tabelle XXXIV mitgeteilt.

Schliesslich injizierte ich noch einem x_{19}-immunisierten Kaninchen 2,0 ccm Typhusbazillenemulsion und entnahm Blutpro-

Tabelle XXXIV.

Kaninchen Nr.	Menge der injizierten Typhusbazillenemulsion	Titration ausgeführt mit	Titergrenze							
			vor der Injektion	1 T. nach d. Injektion	2 T. nach d. Injektion	3 T. nach d. Injektion	4 T. nach d. Injektion	5 T. nach d. Injektion	6 T. nach d. Injektion	7 T. nach d. Injektion
1	1,0	X_{19}	1 : 1280	1 : 2560	1 : 5120	1 : 1280	1 : 1280	1 : 1280	1 : 1280	1 : 1280
		Typhusb.	0	0	0	1 : 20	1 : 80	1 : 640	1 : 640	1 : 320
2	1,0	X_{19}	1 : 1280	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640	1 : 640
		Typhusb.	0	0	0	0	1 : 640	1 : 1280	1 : 1280	1 : 640
3	1,0	X_{19}	1 : 640	1 : 320	1 : 320	1 : 160	1 : 160	1 : 160	1 : 160	1 : 80
		Typhusb.	0	0	0	1 : 20	1 : 40	1 : 320	1 : 2560	1 : 1280
4	1,0	X_{19}	1 : 640	1 : 320	1 : 320	1 : 320	1 : 320	1 : 320	1 : 320	1 : 160
		Typhusb.	0	0	0	0	1 : 160	1 : 2560	1 : 5120	1 : 2560
5	1,0	X_{19}	1 : 320	1 : 320	1 : 320	1 : 1280	1 : 2560	1 : 320	1 : 320	1 : 160
		Typhusb.	0	0	0	1 : 320	1 : 2560	1 : 5120	1 : 5120	1 : 2560
6	1,0	X_{19}	1 : 320	1 : 320	1 : 160	1 : 80	1 : 320	1 : 160	1 : 80	1 : 80
		Typhusb.	0	0	0	1 : 20	1 : 640	1 : 640	1 : 1280	1 : 640
1	2,0	X_{19}	1 : 1280	1 : 1280	1 : 640	1 : 1280	1 : 2560	1 : 1280		
		Typhusb.	1 : 320	1 : 320	1 : 640	1 : 640	1 : 5120	1 : 10240		
2	2,0	X_{19}	1 : 640	1 : 320	1 : 640	1 : 640	1 : 320	1 : 320		
		Typhusb.	1 : 640	1 : 160	1 : 160	1 : 640	1 : 1280	1 : 10240		
3	2,0	X_{19}	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 640	1 : 320		
		Typhusb.	1 : 1280	1 : 320	1 : 320	1 : 640	1 : 1280	1 : 2560		
4	2,0	X_{19}	1 : 160	1 : 160	1 : 80	1 : 160	1 : 160	1 : 160		
		Typhusb.	1 : 2560	1 : 2560	1 : 640	1 : 5120	1 : 1280	1 : 320		
5	2,0	X_{19}	1 : 160	1 : 320	1 : 5120	1 : 5120	1 : 320	1 : 320		
		Typhusb.	1 : 2560	1 : 2560	1 : 5120	1 : 10240	1 : 20480	1 : 1280		
6	2,0	X_{19}	1 : 80	1 : 160	1 : 160	1 : 320	1 : 640	1 : 320		
		Typhusb.	1 : 640	1 : 320	1 : 1280	1 : 1280	1 : 2560	1 : 1280		
7	2,0	X_{19}	1 : 125	1 : 125	1 : 200	1 : 600	1 : 80	1 : 80	1 : 60	1 : 60
		Typhusb.	0	0	0	1 : 25	1 : 800	1 : 3000	1 : 6000	1 : 5000

ben täglich während einer Woche, doch führte ich die Titration wie bei allen folgenden Versuchen nach derselben Methodik aus,

die ich zur Bestimmung des Verlaufs der Agglutinationskurve angewandt habe (Seite 92). Auch bei diesem Versuchstier fand ich am Einspritzungstag keinerlei Veränderung des x_{19}-Agglutinationstiters, aber 3 Tage nach der Typhusbazilleninjektion, wo eben Typhusagglutinine im Serum aufzutreten beginnen, ist der x_{19}-Agglutinationstiter auf das Vierfache gestiegen, um dann schnell zu sinken. Das Resultat wird des näheren aus Tabelle XXXIV ersichtlich. (Kaninchen 7.)

Slavik beobachtete, dass der Agglutinationstiter bei dysenteriekranken Kindern, denen Muttermilch eingespritzt wurde, anstieg.

Weichardt und Schrader erzielten durch intravenöse Injektion von 0,5 ccm Milch bei typhusimmunisierten Kaninchen eine Zunahme des Agglutinationstiters. Der Titer stieg während 24 St. nach der Einspritzung, und 3 Tage nach der Einspritzung begann er allmählich zu sinken, um in 1—2 Wochen seinen früheren Wert zu erreichen.

Löhr fand bei Typhuskranken nach Injektion von 5,0 ccm Milch in 2—4 St. eine schnelle Zunahme des Agglutinationstiters, worauf im Fieberstadium eine rasche, bei Konvaleszenten eine langsamere Abnahme folgte.

Zehn mit x_{19} immunisierten Kaninchen habe ich intravenös 5,0 ccm sterile Milch injiziert. Blutproben wurden vor der Einspritzung und 4 St., 8 St., 12 St. und 24 St. danach entnommen. Sämtliche Blutproben desselben Kaninchens wurden gleichzeitig mit derselben Bakterienemulsion untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in Tabelle XXXV.

Aus den in der Tabelle angeführten Titerwerten erhellt, dass jedes Kaninchen nach der Milchinjektion während 24 St. mit Titerschwankungen reagiert hat. Bei den Kaninchen Nr. 8, 11 und 15 wurde zunächst eine Abnahme des Titers konstatiert, auf welche dann eine starke Zunahme folgt. Danach findet wieder eine Abnahme statt, und 24 St. nach der Injektion ist der Titer wieder auf seinen früheren Wert, ja tiefer als vor der Einspritzung gesunken. Bei allen anderen Versuchstieren wurde ebenfalls eine Zunahme des Titers erhalten. Der Agglutiningehalt ist 8 St nach der Injektion am höchsten, und 24 St. nach der Einspritzung ist das Gleichgewicht, d. h. der vor der Injektion konstatierte Titerwert, ungefähr erreicht.

Löhr hat gefunden, dass Caseosan bei Typhuskranken in derselben Weise auf den Agglutinationstiter einwirkt wie Milch.

Tabelle XXXV.

Kaninchen Nr.	Titergrenze mit x_{19}				
	Vor der Injektion	4 St. nach d. Injektion	8 St. nach d. Injektion	12 St. nach d. Injektion	24 St. nach d. Injektion
8	1:2000	1:800	1:8000	1:4000	1:2000
9	1:2000	1:3000	1:4000	1:3000	1:3000
10	1:1000	1:2000	1:4000	1:1000	1:1000
11	1:4000	1:3000	1:15000	1:3000	1:3000
12	1:1000	1:1000	1:6000	1:2000	1:2000
13	1:3000	1:6000	1:20000	1:8000	1:3000
14	1:3000	1:8000	1:20000	1:5000	1:4000
15	1:8000	1:6000	1:20000	1:8000	1:8000
16	1:2000	1:3000	1:5000	1:2000	1:1000
17	1:3000	1:5000	1:10000	1:5000	1:3000

Als ich zwei x_{19}-immunisierten Kaninchen viermal und neun in gleicher Art immunisierten Kaninchen einmal 0,5—2,0 ccm Caseosan einspritzte, erhielt ich die in der folgenden Tabelle (XXXVI) angeführten Ergebnisse.

Bei den Kaninchen Nr. 18 und 19 sind die erste, zweite und dritte Injektion mit Pausen von einer Woche ausgeführt worden. Zwischen der dritten und vierten Caseosaneinspritzung wurde eine neue x_{19}-Immunisation vorgenommen.

Aus Tabelle XXXVI ersieht man, dass der Agglutiningehalt des Serums nach einer Caseosaninjektion im allgemeinen zunimmt und in der 8 St. nach der Einspritzung entnommenen Probe am höchsten, auf das 2—7,5-fache gestiegen ist. Das Kaninchen Nr. 18 reagierte bei der ersten und zweiten Injektion (0,5 Caseosan) mit einer Titerabnahme, die 8—12 St. nach der Einspritzung am niedrigsten war. Bei der dritten Einspritzung wurden keine Titerschwankungen konstatiert, aber bei der vierten, wo 1,0 ccm Caseosan angewandt wurde, stieg der Titer 8 St. nach der Injektion auf das 2,5-fache, um dann wieder rasch zu sinken. Das Kaninchen Nr. 19 gab bei der ersten und zweiten Einspritzung einen 4—6-fachen Titer 8—12 St. nach der Injektion. Auch bei der dritten Einspritzung fand sich 12 St. nach der Injektion ein höherer Titer als der Anfangswert, obwohl die Zunahme verhältnismässig gering war. Bei der vierten Caseosaninjektion wurde

Tabelle XXXVI.

Kaninchen Nr.	Injizierte Caseosanmenge	Titergrenze mit x_{19}				
		Vor der Injektion	4 St. nach d. Injekt.	8 St. nach d. Injekt.	12 St. nach d. Injekt.	24 St. nach d. Injekt.
4	1,0	1:800	1:3000	1:5000	1:1000	1:800
7	2,0	1:2000	1:3000	1:5000	1:3000	1:2000
10	1,0	1:2000	1:5000	1:15000	1:5000	1:4000
11	1,0	1:2000	1:4000	1:10000	1:6000	1:5000
16	1,0	1:2000	1:2000	1:6000	1:2000	1:2000
17	1,0	1:3000	1:2000	1:10000	1:4000	1:4000
18	0,5	1:200	1:200	1:25	1:50	1:200
18	0,5	1:200	1:200	1:200	1:50	1:200
18	0,5	1:200	1:200	1:200	1:200	1:200
18	1,0	1:4000	1:6000	1:10000	1:5000	1:5000
19	0,5	1:50	1:50	1:200	1:200	1:50
19	0,5	1:50	1:50	1:50	1:300	1:50
19	0,5	1:200	1:200	1:200	1:300	1:200
19	1,0	1:2000	1:2000	1:5000	1:5000	1:6000
20	2,0	1:1000	1:500	1:500	1:1000	1:1000
21	1,0	1:2000	1:3000	1:6000	1:4000	1:4000
22	2,0	1:2000	1:1000	1:4000	1:2000	1:2000

eine allmähliche Titerzunahme bemerkt, und 24 St. nach der Einspritzung war der Agglutiningehalt des Serums höher als in irgendeiner am Einspritzungstag entnommenen Probe. Bei dem Kaninchen Nr. 20 wurde durch Einspritzung von 2,0 ccm Caseosan 4 und 8 St. nach der Injektion ein niedrigerer Agglutinationstiter erhalten als vor der Einspritzung, und auch der Titer 24 St. nach der Injektion war nicht über den Ausgangswert gestiegen. Bei den Kaninchen Nr. 17 und 22 ist der Agglutiningehalt des Serums 4 St. nach der Caseosaninjektion niedriger als vor der Einspritzung; er steigt dann schnell, um 12 St. nach der Injektion wieder ungefähr auf seinen früheren Wert zu sinken.

Flechseder beobachtete, dass eine subkutane Deuteroalbumoseinjektion (0,07—0,4 Deuteroalbumose) bei früheren Typhuskranken oder bei Typhusimmunisierten einen gesunkenen Agglutinationstiter schnell zum Steigen bringen kann. Oft war eine Zunahme schon am Abend des Einspritzungstages oder am fol-

genden Morgen zu bemerken, in jedem Fall aber konnte ein solcher Anstieg nicht konstatiert werden.

Weichardt und Schrader erhielten nach einer intravenösen Deuteroalbumoseinjektion (0,05 Deuteroalbumose in 1,0 ccm Aq. dest.) bei typhusimmunisierten Kaninchen eine Erhöhung des Agglutinationstiters. Der Titer war am höchsten 1—4 Tage nach der Einspritzung. Dann folgte im Verlauf von 4—5 Wochen eine allmähliche Abnahme mit Rückkehr zum Ausgangswert.

Fürst injizierte paratyphusimmunisierte Kaninchen 4 Tage nach der Bazilleninjektion mit 2,0 ccm 5% Deuteroalbumoselösung intravenös und fand den Agglutinationstiter 2 Tage nach der Einspritzung höher als vor der Einspritzung und 4 Tage danach.

Seiffert beobachtete, dass der Agglutinationstiter 7—10 Tage nach einer intravenösen Deuteroalbumoseinjektion (0,05 Deuteroalbumose) bei paratyphusimmunisierten Kaninchen stieg, während er bei dysenterieimmunisierten Kaninchen nach der Deuteroalbumoseinjektion eher sank.

Jaggi immunisierte Kaninchen intravenös und Meerschweinchen intraperitoneal mit Typhus- und Dysenteriebazillen sowie mit Cholera- und Metschnikoffschen Vibrionen und spritzte dann den Kaninchen intravenös 0,05—0,08 und den Meerschweinchen intraperitoneal 0,1 Deuteroalbumose ein. Er fand, dass die Deuteroalbumoseinjektion in der Agglutinationskurve einen Anstieg verursachte, der in hohem Grade an eine primäre, nach einer Bakterieninjektion eintretende Steigung erinnert. Das Titermaximum wird 4—8 Tage nach der Deuteroalbumoseinjektion erreicht. Der Titer bleibt dann einige Tage unverändert so hoch und sinkt danach allmählich auf seinen früheren Wert.

Lüdke bemerkte bei Typhuskranken und Hofmann bei typhusimmunisierten Kaninchen keinmal eine Veränderung des Agglutinationstiters nach einer Deuteroalbumoseinjektion.

Mit Deuteroalbumose habe ich Versuche bei 10 Kaninchen angestellt, denen ich von dieser Substanz eine 5% Lösung (2,0—5,0 ccm) einspritzte. Die in diesen Versuchen erhaltenen Resultate finden sich in Tabelle XXXVII.

Aus der Tabelle ersieht man, dass in jedem Fall nach der Deuteroalbumoseinjektion grosse Titerschwankungen eingetreten sind. Der Titer ist am Einspritzungstag etwa auf das 2—10-fache gestiegen und sinkt in den meisten Fällen im Verlauf von 24 Stunden nach der Injektion auf seinen früheren Wert. Im Serum der Kanin-

Tabelle XXXVII.

Kaninchen Nr.	Injizierte Menge 5 % Deutero-albumosel.	Titergrenze mit $x_{1,9}$				
		Vor der Injektion	4 St. nach d. Injektion	8 St. nach d. Injekt.	12 St. nach d. Injektion	24 St. nach d. Injekt.
10	2,0	1:4000	1:10000	1:5000	1:4000	1:3000
11	2,0	1:800	1:4000	1:8000	1:4000	1:1000
15	2,0	1:3000	1:3000	1:15000	1:10000	1:5000
16	2,0	1:2000	1:3000	1:6000	1:8000	1:3000
17	2,0	1:5000	1:8000	1:6000	1:4000	1:5000
21	5,0	1:5000	1:5000	1:10000	1:6000	1:5000
22	2,0	1:1000	1:2000	1:8000	1:5000	1:3000
23	2,0	1:4000	1:5000	1:6000	1:8000	1:4000
24	4,0	1:800	1:1000	1:4000	1:1000	1:1000
25	2,0	1:2000	1:3000	1:5000	1:3000	1:3000

chen Nr. 16 und 23 ist der Agglutiningehalt des Serums am höchsten erst 12 St., bei den Kaninchen Nr. 11, 15, 21, 22, 24 und 25 8 St. und bei den Kaninchen Nr. 10 und 17 schon 4 St. nach der Einspritzung.

Löhr beobachtete, dass man mit Kollargol- und Dispargeninjektionen einen Anstieg der Agglutinationskurve von Typhuskranken erhält, der zwar ein wenig später eintritt, aber sich sonst ebenso wie der durch Eiweissstoffe hervorgebrachte Anstieg verhält.

Duhamel und Thieulin sahen, dass die Agglutinationskurve bei mit Staphylokokkus immunisierten Kaninchen stieg, wenn ihnen intravenös elektronegative Kolloide (Gold, Silber, Kohle, Schwefel und Eiweissstoffe) injiziert wurden. Die elektropositiven Kolloide (Eisen und Kupfer) hinwieder verursachten eine Verminderung der Agglutinine. Der steigende Titer war am höchsten und der sinkende am niedrigsten 6—8 Stunden nach der Einspritzung, und nach 24 Stunden war der Titer regelmässig wie früher.

Von kolloidalen Metallen habe ich in meinen Versuchen nur Eisen gebraucht, von dem Duhamel und Thieulin in 1 ‰ Lösung 10,0 ccm einspritzten. Elektroferrol (Heyden), 0,05 % kolloidale Eisenlösung, habe ich zwei Kaninchen zweimal injiziert, wobei ich sie zwischen den Einspritzungen von neuem mit x_{19} immunisierte, und 9 Kanichen einmal. Die Titrationsergebnisse habe ich in Tabelle XXXVIII zusammengestellt.

Tabelle XXXVIII.

Kaninchen Nr.	Injizierte Elektroferrolmenge	Titergrenze mit x_{19}				
		vor der Injektion	4 St. nach d. Injektion	8 St. nach d. Injektion	12 St. nach d. Injektion	24 St. nach d. Injektion
8	0,5	1:4000	1:5000	1:15000	1:10000	1:10000
9	0,5	1:3000	1:6000	1:15000	1:10000	1:3000
14	0,5	1:800	1:2000	1:5000	1:4000	1:3000
15	0,5	1:2000	1:4000	1:15000	1:3000	1:3000
20	0,5	1:2000	1:4000	1:10000	1:4000	1:4000
21	2,0	1:2000	1:4000	1:8000	1:4000	1:3000
23	0,1	1:200	1:200	1:400	1:200	1:200
23	0,4	1:5000	1:8000	1:10000	1:10000	1:15000
24	0,5	1:5000	1:5000	1:15000	1:3000	1:2000
25	2,0	1:4000	1:3000	1:15000	1:4000	1:3000
26	0,1	1:400	1:800	1:200	1:400	1:400
26	0,5	1:2000	1:800	1:5000	1:3000	1:3000
27	2,0	1:1000	1:2000	1:4000	1:2000	1:2000

Hieraus wird ersichtlich, dass wenigstens die von mir angewandten Mengen Eisenlösung den Agglutiningehalt des Serums erhöhen, obwohl das Titermaximum in den verschiedenen Versuchen verschieden lange nach der Einspritzung auftritt. Bei dem Kaninchen Nr. 23 fand ich zum ersten Mal ein Titermaximum 8 St. nach der Injektion, beim zweiten Mal erscheint der höchste konstatierte Titer 24 St. nach der Einspritzung. Bei Kaninchen Nr. 26 wurde der höchste Titer 4 St. nach der ersten Injektion wahrgenommen. 4 St. später war der Titer unter seinen Anfangswert gesunken, den er jedoch 12 St. nach der Injektion wieder erreichte. Bei der zweiten Einspritzung wurde zuerst eine kräftige Abnahme des Agglutinationstiters festgestellt, auf die dann eine schnelle Steigerung folgte, wonach der Titer wieder ziemlich auf seinen früheren Wert sank. Bei allen übrigen Versuchstieren wurde der höchste Agglutiningehalt in der 8 St. nach der Einspritzung entnommenen Serumprobe konstatiert, und bei den meisten Versuchstieren ist der Agglutinationstiter noch 24 St. nach der Injektion grösser als vor der Injektion.

FLECHSEDER beobachtete, dass eine subkutane Injektion von nukleinsaurem Natrium (0,5—2,0) bei Typhuskranken oder Typhusimmunisierten in etwa $^1/_3$ der Fälle eine einige Tage nach der

Einspritzung eintretende Zunahme des Agglutinationstiters verursachte.

Ebenso wie Meyer fand auch Löhr nach einer Injektion von Natrium nucleinicum bei Typhuskranken zuerst eine Abnahme des Agglutinationstiters, auf welche eine schnelle Zunahme folgte. Der Titer war 6 St. nach der Injektion am höchsten.

Weichardt und Schrader stellten fest, dass der nach einer Natrium nucleinicum-Injektion (0,025—0,075) steigende Agglutinationstiter bei typhusimmunisierten Kaninchen seinen höchsten Wert am 4.—7. Tage erreichte. Ein Rückgang auf den früheren Wert trat allmählich in 2—5 Wochen ein.

Jaggi injizierte mit Typhus- und Dysenteriebazillen, mit Cholera- und Metschnikoffvibrionen immunisierten Tieren, Kaninchen intravenös 0,05—0,15 und Meerschweinchen intraperitoneal 0,1 ccm Natrium nucleinicum und bemerkte nach einer solchen Einspritzung in der Agglutinationskurve einen Anstieg, der 4—9 Tage nach der Injektion am höchsten war und dann allmählich zurückging. Die Form der nach einer Natrium nucleinicum-Injektion erhaltenen Kurve wich nicht von der Kurve ab, die man nach einer Bakterieneinspritzung gewöhnlich findet.

Hofmann konnte nach einer Natrium nucleinicum-Injektion bei typhusimmunisierten Kaninchen keine Zunahme des Agglutinationstiters feststellen.

Durch Einspritzung von 5 % Natrium nucleinicum-Lösung in zehn Kaninchen habe ich den Einfluss dieser Substanz auf die

Tabelle XXXIX.

Kaninchen Nr.	Injizierte Menge 5 % Natr. nucl.-L.	Titergrenze mit x_{19}				
		vor der Injektion	4 St. nach d. Injektion	8 St. nach d. Injektion	12 St. nach d. Injektion	24 St. nach d. Injektion
3	2,0	1:4000	1:5000	1:10000	1:6000	1:4000
5	2,0	1:3000	1:3000	1:6000	1:3000	1:2000
7	2,0	1:3000	1:5000	1:6000	1:5000	1:5000
8	2,0	1:4000	1:5000	1:8000	1:3000	1:2000
9	2,0	1:2000	1:4000	1:6000	1:8000	1:6000
13	2,0	1:2000	1:5000	1:6000	1:4000	1:2000
20	2,0	1:2000	1:2000	1:6000	1:3000	1:3000
22	2,5	1:6000	1:8000	1:15000	1:10000	1:10000
25	5,0	1:2000	1:4000	1:5000	1:4000	1:2000
27	2,0	1:4000	1:6000	1:10000	1:10000	1:8000

x_{19}-Agglutinationskurve studiert. Die bei diesen Versuchen gewonnenen Resultaten sind in Tabelle XXXIX zusammengestellt.

Wie man sieht, steigt der Agglutiningehalt des Serums nach einer Injektion von Natrium nucleinicum auf das 2—3-fache und ist im allgemeinen 8 St. nach der Einspritzung am höchsten. Nur bei Kaninchen Nr. 9 wurde das Titermaximum in einer 12 St. nach der Injektion entnommenen Probe gefunden. Die Titerwerte, die mit den 24 St. nach der Injektion entnommenen Proben erhalten wurden, zeigen, dass der Agglutiningehalt im Serum der Kaninchen 5 und 8 kleiner ist als vor der Injektion; bei den Kaninchen Nr. 7, 9, 20, 22 und 27 dagegen grösser, während die Titergrenze bei den Kaninchen Nr. 3, 13 und 25 wie früher verläuft.

FÜRST beobachtete, dass eine Methylenblaulösung bei paratyphusimmunisierten Kaninchen eine Zunahme des Agglutinationstiters verursachte.

FÜRST injizierte von Methylenblau in 0,5 % Lösung 2,0 ccm intravenös. Ebensolche Lösung und ein gleich grosses Volumen habe ich einem Kaninchen zweimal und einem dreimal mit einwöchigen Pausen sowie sechs Kaninchen je einmal eingespritzt. Bei Titration der diesen Kaninchen entnommenen Serumproben erhielt ich die in der folgenden Tabelle (XL) angeführten Resultate.

Aus der Tabelle geht hervor, dass das Kaninchen Nr. 12 bei der ersten Injektion mit einer Abnahme des Agglutinationstiters,

Tabelle XL.

Kaninchen Nr.	Titergrenze mit x_{19} gemessen				
	vor der Injektion	4 St. nach d. Injektion	8 St. nach d. Injektion	12 St. nach d. Injektion	24 St. nach d. Injektion
1	1:300	1:600	1:800	1:200	1:200
2	1:2000	1:3000	1:3000	1:6000	1:2000
12	1:5000	1:3000	1:2000	1:3000	1:3000
12	1:2000	1:3000	1:15000	1:5000	1:5000
13	1:4000	1:10000	1:15000	1:2000	1:4000
14	1:4000	1:8000	1:6000	1:5000	1:4000
24	1:5000	1:6000	1:10000	1:8000	1:8000
27	1:5000	1:5000	1:10000	1:8000	1:8000
28	1:4000	1:2000	1:1000	1:3000	1:4000
28	1:1000	1:500	1:500	1:200	1:500
28	1:1000	1:5000	1:6000	1:3000	1:1000

bei der zweiten dagegen mit einer kräftigen Zunahme reagierte. Der niedrigste Wert des sinkenden Titers sowohl als der höchste Wert des steigenden wurde 8 St. nach der Einspritzung konstatiert. Bei dem Kaninchen Nr. 28 wurde sowohl bei der ersten als bei der zweiten Methylenblauinjektion eine kräftige Abnahme gefunden, während der Agglutiningehalt des Serums nach der dritten Injektion schnell stieg. Bei allen anderen Versuchstieren ist in der Agglutinationskurve ein Anstieg beobachtet worden, der im allgemeinen 8 St. nach der Einspritzung seinen Höhepunkt erreicht. Nur in Nr. 2 wurde das Titermaximum erst 12 St. und in Nr. 14 schon 4 St. nach der Injektion festgestellt.

Die vorstehend referierten Versuche über den Einfluss nichtspezifischer Stoffe wurden mit 28 x_{19}-immunisierten Kaninchen ausgeführt, denen mit mindestens einwöchigen Pausen höchstens drei nichtspezifische Injektionen gegeben wurden, abgesehen von den in Tabelle XXXVI erwähnten Kaninchen Nr. 18 und 19, denen 4mal Caseosan eingespritzt wurde.

Die Versuche zeigen, dass die Typhusbazilleninjektion am Einspritzungstag bei den x_{19}-immunisierten Kaninchen keine Veränderung der x_{19}-Agglutinationskurve bewirkt. Dagegen wurde in einigen, aber nicht in allen Fällen eine beginnende Zunahme des x_{19}-Agglutinationstiters 1—3 Tage nach der Injektion bemerkt. 2—4 Tage nach der Injektion hatte der x_{19}-Agglutinationstiter in diesen Fällen seinen höchsten Wert und sank danach rasch. Die Zunahme begann also nicht, wie in den Versuchen Bielings, gleich nach der Bakterieninjektion, und sie folgte auch nicht dem Verlauf der durch eine sekundäre Bakterieneinspritzung verursachten Agglutinationskurve, wie Conradi und Bieling sowie Tsukahara konstatiert haben, sondern die Vermehrung der x_{19}-Agglutinine wurde zu einer Zeit erreicht, wo in dem Serum noch keine oder erst wenig Typhusagglutinine nachweisbar waren.

Mit den anderen untersuchten nichtspezifischen Substanzen wurde meist am Einspritzungstag eine rasche Zunahme des Agglutinationstiters erhalten. Gewöhnlich sank der Titer innerhalb 24 St. nach der Injektion auf seinen früheren Wert. Die Titerzunahmen entsprechen also ungefähr den von Löhr sowie von Duhamel und Thieulin gefundenen Resultaten. 7mal wurde eine sog. negative Phase beobachtet: der Titer sank anfangs nach einer Reizstoffinjektion und stieg dann schnell.

Flechseder, Weichardt und Schrader sowie Löhr erhielten

mit Natrium nucleinicum eine schwächere und langsamere Wirkung als mit Eiweissstoffen. Dagegen konnte Jaggi keinen solchen Unterschied zwischen Natrium nucleinicum und Deuteroalbumose und Duhamel und Thieulin nicht zwischen einem Eiweissstoff und anorganischen Kolloiden feststellen. In meinen Versuchen war kein wesentlicher Unterschied im Einfluss der untersuchten Stoffe zu bemerken. Mit jeder Substanz wurden schwächere und kräftigere Reaktionen erhalten, und im allgemeinen war der Agglutiningehalt ungefähr gleiche Zeit nach der Einspritzung am stärksten, einerlei welcher von den erwähnten Stoffen zur Injektion verwandt worden war.

Meyer und Löhr haben nach einer Natrium nucleinicum-Injektion eine negative Phase konstatiert, die Löhr nicht nach Einspritzungen von Eiweiss beobachten konnte. Jaggi fand dagegen mehrere Male sowohl bei Deuteroalbumose als bei Natrium nucleinicum eine negative Phase. Von den 7 negativen Phasen, die ich festgestellt habe, sind 3 bei Milchinjektion, 2 mit Caseosan und 2 mit Elektroferrol, d. h. sowohl mit eiweisshaltigen als mit nichteiweisshaltigen Stoffen erhalten worden.

Weichardt und Schrader sowie Löhr vermuten, dass die Eiweissstoffe direkt auf die Agglutininproduktion einwirkten, während nichteiweissartige chemische Stoffe zuerst parenteral die Eiweissstoffe des Organismus zersetzten und so reizfähige Zerfallsprodukte entstehen liessen.

Jaggi sowie Duhamel und Thieulin konnten ebenso wenig wie ich einen Zeitunterschied in der Wirkung der Eiweissstoffe und der nichteiweissartigen Substanzen nachweisen. Und wie Jaggi habe auch ich sowohl mit Eiweiss- als mit Nichteiweissstoffen eine negative Phase erhalten. Es scheint daher wahrscheinlich, dass sämtliche in Rede stehende Stoffe eine negative Phase in der Agglutinationskurve hervorrufen können.

Im Hinblick auf diese Übereinstimmungen in den Wirkungen müsste der Einfluss der nichtbakteriellen, nichtspezifischen Stoffe auf die Agglutinationskurve in jedem Fall auf dieselbe Weise erklärt werden können, mag es sich dabei um einen eiweissartigen oder einen anderen Reizstoff handeln.

Weiter habe ich den Einfluss der genannten Substanzen auf das agglutinierende Vermögen des x_{19}-Immunserums in vitro zu vergleichen versucht. Zu diesem Zweck immunisierte ich drei Kaninchen. Nachdem ich konstatiert hatte, dass die Agglutina-

tionskurve im Sinken begriffen war, entnahm ich den Kaninchen Blut und zentrifugierte das Serum ab. Zu den so erhaltenen Sera fügte ich in verschiedenen Versuchsserien alle von mir studierten Reizstoffe hinzu: Milch, Caseosan, 5 % Deuteroalbumoselösung, Elektroferrol, 5 % Natrium nucleinicum-Lösung und 0,5 % Methylenblaulösung je $0{,}2$ $0{,}02$ und $0{,}002$ ccm auf $1{,}0$ ccm Serum. Das Volumen wurde in allen Serien mit physiologischer Kochsalzlösung auf $2{,}0$ ccm aufgefüllt, und in jeder Versuchsserie wurde als Kontrolle das Serum nur mit Kochsalzlösung auf $2{,}0$ ccm gebracht. Als dann alle Serumreihen eines Kaninchens gleichzeitig mit derselben Bakterienbouillon titriert wurden, zeigte es sich, dass der Agglutinationstiter bei dem Kaninchen Nr. 1 in allen Serien derselbe war. Bei dem Kaninchen Nr. 2 wurde mit Serum ohne Reizstoffzusatz als Titergrenze 1:4000 erhalten. In allen Milch-, Natrium nucleinicum- und Methylenblauserien war die Titergrenze 1:2000, in den Caseosan- und Elektroferrolserien 1:1500 und in den Deuteroalbumoseserien 1:2500. Bei dem Kaninchen Nr. 3 wurde ohne Reizstoffzusatz der Titer 1:6000 und in allen Reizstoffserien 1:3000 gefunden. Unter den untersuchten Sera wurde also für zwei konstatiert, dass ein Reizstoffzusatz eine bemerkenswerte Abnahme des Agglutinationstiters bewirkte.

Die in vitro erhaltenen Resultate lassen sich natürlich nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse in vivo anwenden. Da aber auch nach einer Reizstoffinjektion gleich nach der Einspritzung Titerabnahmen gefunden worden sind, scheint die Annahme möglich, dass die fraglichen Substanzen in den Organismus eingeführt eine Verminderung der Agglutinine und mithin eine Gleichgewichtsstörung bewirken, zu deren Überwindung der Organismus dann reagiert. Die Reaktion könnte leicht so kräftig sein, dass eine Überkompensation einträte, d. h. dass mehr Agglutinine entständen, als vorher vorhanden waren. Dies würde die Erhöhung des Agglutinationstiters erklären. Aber der Organismus strebt nach einem Gleichgewicht, und daher müsste auf die Erhöhung ein Absinken zu dem früheren Wert folgen. Auch das Sinken seinerseits kann zu beträchtlich sein und darauf wieder ein kleinerer Anstieg einsetzen, bis das Gleichgewichtsstadium erreicht ist. So würden die kleinen Schwankungen entstehen, die nach der ersten kräftigen Reaktion zu beobachten sind.

Bei einem Serum wurde in vitro keine Verminderung der Agglutine bemerkt. Auch in vivo sind einige Versuche vorhan-

den, in denen keine Reaktion zu beobachten war. Das könnte vielleicht darauf beruhen, dass der kolloidale Gleichgewichtszustand bei einigen Versuchstieren wenigstens zeitweilig so stabil wäre und die Agglutinine gegenüber diesen Stoffen so resistent, dass sie weder in vitro noch in vivo fähig wären, den Gleichgewichtszustand zu stören.

Schlussfolgerungen.

Die nichtspezifische x_{19}-Agglutination in Menschenserum ist relativ häufig. Bei der Verdünnung 1 : 4 habe ich sie in etwa 48 % der von mir untersuchten 426 Fälle und noch bei der Verdünnung 1 : 256 10mal angetroffen. Es wäre daher die Titergrenze der spezifischen für Fleckfieber beweiskräftigen x_{19}-Agglutination mindestens bei 1 : 200 anzusetzen, und auch da wäre die Reaktion nur als ein Symptom der Krankheit zu beurteilen, obwohl man klinisch sicheren Fleckfieberfällen begegnen kann, bei denen die x_{19}-Agglutination schwächer, ja sogar negativ ist.

Eine schwache x_{19}-Agglutination tritt, wie mehrere andere Agglutinationsreaktionen nichtspezifisch, besonders bei Infektionskrankheiten und speziell bei akuten Infektionen häufiger auf als bei Gesunden und an nichtinfektiösen Krankheiten Leidenden. Auch bei Gebärenden findet man eine x_{19}-Agglutination öfter als bei Gesunden und an nichtinfektiösen Krankheiten Leidenden.

x_{19}-O wird viel seltener und gewöhnlich schwächer durch Sera nichtfleckfieberkranker Menschen agglutiniert als der gewöhnliche x_{19}.

Auch eine schwache x_{19}-O-Agglutination ist bei Infektionskrankheiten häufiger als bei nichtinfektiösen Zuständen anzutreffen. Auch diese Agglutination kommt bei Gebärenden ziemlich oft vor.

x_{19}-H wird ungefähr wie der gewöhnliche x_{19} agglutiniert.

Das gegenseitige Verhältnis der Agglutinabilität der O- und H-Formen ist nicht konstant: alle von mir studierten die O-Form agglutinierenden Sera agglutinierten die H-Form, einige gleich kräftig, einige aber viel kräftiger, und es gibt auch Sera, welche ausschliesslich die H-Form kräftig agglutinieren.

Die 1 St. auf 80° erwärmten x_{19}-Bazillen werden durch Nichtfleckfiebersera viel seltener und schwächer agglutiniert als die lebenden x_{19}-Bazillen, und sie verhalten sich ungefähr wie die O-Form.

Die formalinisierten x_{19}-Bazillen werden durch nichtspezifische Menschensera äusserst selten agglutiniert.

Die Traubenzucker- und Karbolkulturen werden ungefähr wie die O-Form agglutiniert.

Auf Blutagar gezüchtete x_{19}-Bazillen verhalten sich agglutinatorisch nicht konstant, sondern x_{19} wird durch einige Sera ebenso gut wie auf gewöhnlichem Agar gezüchtete Bakterien, durch andere schlechter agglutiniert.

Eine relativ kräftig x_{19}-agglutinierende Eigenschaft des Serums kann bei einunddemselben Individuum während längerer Zeit, über ein Jahr, vorhanden sein.

Bei akuten Infektionskrankheiten kann man im Frühstadium der Krankheit einer x_{19}-Agglutination begegnen, die später verschwindet.

Das Serum des gesunden Kaninchens agglutiniert nicht x_{19}. Sera von Kaninchen, die entweder mit B. paratyphi B., V. Metschnikoff, B. coli oder B. typhi infiziert sind, agglutinieren oft x_{19}, ganz wie Serum von infektionskranken Menschen.

x_{19}-Immunsera der Kaninchen agglutinieren 1 St. auf 80° erwärmte x_{19}-Bazillen sehr schwach und auch formalinisierte Bakterien viel schwächer als lebende.

Die von mir studierten x-Stämme sind lebhaft bewegliche, Gramnegative Stäbchen von wechselnder Grösse. Sie wachsen auf festen Nährböden schnell progressiv über die Oberfläche. Von vereinzelten Ausnahmen abgesehen verflüssigen sie Gelatine. Sie koagulieren Milch und machen die Reaktion der Lackmusmilch alkalisch. In BARSIEKOWschen Lösungen zersetzen sie regelmässig Traubenzucker, Galaktose, Lävulose, Maltose und Saccharose, lassen dagegen Mannit, Milchzucker, Stärke, Inulin und Glykogen unzersetzt. Das Neutralrotagar zerfällt unter Gas- und Fluoreszenzbildung. In Peptonwasser produzieren alle x-Stämme Indol.

Von den anderen Proteus-Stämmen, die ich untersucht habe, verhielten sich 7 morphologisch und kulturell ganz wie die x-Stämme. 13 Stämme zersetzten anfangs Maltose, verloren diese Eigenschaft aber später. Diese Stämme zersetzten weder Saccharose noch gaben sie eine EHRLICHsche Indolreaktion.

Die EHRLICHsche Indolreaktion und das Vermögen Saccharose zu zersetzen, gehen bei den Proteus-Stämmen parallel. Diejenigen Stämme, welche nicht die Saccharose zersetzen und keine positive EHRLICHsche Reaktion geben, können Maltose zersetzen.

Die Intensität der SALKOWSKIschen Indolreaktion variiert beträchtlich und verläuft nicht parallel der EHRLICHschen Reaktion, sondern kann ein negatives Resultat in derselben Kultur geben, bei der die EHRLICHsche Reaktion stark positiv ist, und umgekehrt ein positives, wenn die EHRLICHsche Reaktion negativ ist.

Wie Epstein, Schaeffer und Wolff erwähnen, ist eine Gruppierung der Proteus-Stämme mit Hilfe der Agglutination unausführbar. Die mit demselben Stamm bei verschiedenen Malen dargestellten, ja auch die mit derselben Bakterienemulsion aus verschiedenen Versuchstieren gewonnenen Immunsera agglutinieren in verschiedener Weise heterologe Stämme. Weiter kann das mit einem Stamm erhaltene Serum eine Anzahl anderer Proteus-Stämme kräftig agglutinieren, während die mit diesen gewonnenen Sera den ersterwähnten Stamm garnicht agglutinieren, und schliesslich kann man Sera erhalten, die nur den zur Immunisation benutzten Stamm agglutinieren.

Aus den Stühlen Nichtfleckfieberkranker habe ich Proteus-Stämme isoliert, die sich sowohl kulturell als agglutinatorisch ganz wie x_{19} verhalten (die Stämme Nr. 15 und 17).

Die O-Agglutinine verschwinden bei Erwärmung von x_{19}-Immunsera der Kaninchen nicht immer, wie in dem Versuche von Weil und Felix, schneller und bei niedrigerer Temperatur als die H-Agglutinine, sondern bei einigen Sera verschwinden die O-Agglutinine langsamer als die H-Agglutinine, und schliesslich gibt es Sera, bei denen die Inaktivierung der O- und H-Agglutinine parallel verläuft.

Sowohl die x_{19}-Agglutinationskurve, die ich durch subkutane, wie die, welche ich durch intravenöse Infektion erhalten habe, sind der Kurve von Jörgensen und Madsen ähnlich und liefern keine Stütze für die abweichenden Resultate von Weichardt und Schrader, Hofmann und Tsukahara. Bei intravenöser Bakterieninjektion habe ich das Maximum schneller erreicht und auch einen höheren Titer gefunden als bei subkutaner Infektion. Bei Einverleibung einer grösseren Bakteriendosis hat sich ein höherer Titer ergeben als bei Verwendung einer kleineren Bakterienmenge.

Werden einem früher mit x_{19} immunisierten Kaninchen von neuem x_{19}-Bazillen injiziert, so erhält man immer zuerst eine negative Phase. Nachher folgt eine Agglutinationskurve, welche die Form der Kurve annimmt, die bei der ersten Injektion entstanden war.

Wenn man einem x_{19}-immunisierten Kaninchen während der Abfallsperiode der Agglutinationskurve Typhusbazillen injiziert, erhält man oft, obwohl nicht immer, einen Anstieg der x_{19}-Agglutinationskurve, die früher als die entstehende Typhusagglutinationskurve ihren Gipfel erreicht und dann rasch auf ihre frühere Höhe herabsinkt.

Durch Injektion verschiedenartiger für die Reizmitteltherapie empfohlener Substanzen in x_{19}-immunisierte Kaninchen während der ebengenanten Periode erhält man in der Agglutinationskurve oft eine bemerkenswerte Steigung. Hin und wieder wurde vor der Steigung sowohl mit Eiweissstoffen als mit Nichteiweissstoffen eine sog. negative Phase erhalten: eine gleich nach der Injektion eintretende Abnahme des Titers, auf die dann eine schnelle Zunahme folgt. Mit den gleichen Reizstoffdosen kann man mitunter ebenfalls eine Abnahme des Agglutinationstiters erzielen, wonach in 24 St. keine Erhöhung über den Anfangswert eintritt. Eine solche Abnahme ist jedoch verhältnismässig selten: in 84 Versuchen habe ich sie nur 6mal festgestellt.

In zwei Versuchsserien habe ich gefunden, dass Zusatz in vitro der obengenannten Reizstoffe zum Serum eine Abnahme des Agglutinationstiters verursacht.

Aus diesen vergleichenden Untersuchungen geht nichts hervor, was zu der Annahme berechtigen würde, dass der gewöhnliche x_{19}, x_{19}-H, x_{19}-O, die Karbolbakterien und die Traubenzuckerkulturen in anderer als quantitativer Hinsicht verschieden wären.

Die x-Stämme und namentlich die Stämme der x_{19}-Gruppe scheinen besonders leicht agglutinierbare B. proteus-Stämme zu sein. Wie auch aus den oben referierten Versuchen hervorgeht, können verschiedenartige nichtspezifische Faktoren (verschiedene Infektionskrankheiten, Gravidität) solche Veränderungen im Serum hervorrufen, dass dasselbe die x_{19}-Stämme, ja auch deren als am meisten fleckfieberspezifisch geltende O-Formen ausflockt. Man kann vermuten, dass auch das Fleckfieber einen nichtspezifischen, wenn auch mit grosser Regelmässigkeit x_{19} agglutinierende Serumeigenschaften hervorrufenden Faktor darstelle, über dessen Wirkungsart die oben referierten Versuche keine Aufklärung geben. Aus der Literatur wird weiter ersichtlich, dass x-Stämme nur in verhältnismässig wenigen Fleckfieberfällen konstatiert werden konnten. Andererseits aber kann man, wie auch aus der vorliegenden Studie hervorgeht, Proteus-Stämme, die sich wie die x-Stämme verhalten, bei in einer fleckfieberfreien Gegend wohnhaften Personen antreffen, die kein Fleckfieber haben oder gehabt haben und deren Serum die x-Stämme nicht agglutiniert, eine Tatsache, welche gegen die Paragglutinationstheorie von OTTO, DIETRICH, PAPAMARKU u. a. zu sprechen scheint.

Literaturübersicht.

Anders: Beitrag zur Frage der Spezifizität der Weil-Felixschen Reaktion. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 88, S. 185. 1919.

Aoki und Haschimoto: Über das agglutinatorische Verhalten von Proteusbazillen gegen Hitze und ihre Einteilung in verschiedene Unterarten. Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 75, S. 161. 1923.

Aoki und Izuka: Studien über die Unterarten der Proteusbazillen. Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 75, S. 160. 1923.

Aoki und Kondo: Über einige Fleckfieberproteusstämme, welche von uns gefunden worden sind, zugleich über die agglutinatorische Beziehung der Fleckfieberproteusbazillen zu den anderen sog. gewöhnlichen Proteusbazillen, welche von uns in 9 Unterarten eingeteilt worden sind. Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 75, S. 161. 1923.

Arnstein: Zur Bewertung der Weil-Felixschen Fleckfieber-Reaktion. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 409.

Bach: Vergleichende Untersuchungen über Proteus-Stämme unter besonderer Berücksichtigung des sogenannten Hämatoxinbildungsvermögens. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 85, S. 305. 1921.

Behmer: Beiträge zur Biologie und Biochemie des Bacillus Proteus und Versuche zur Isolierung pathogener Microorganismen aus Proteushaltigem Material mittels Agarplatten mit Karbolsäurezusatz bzw. Eichloffblauplatten. Archiv für Hygiene, Bd. 89, S. 295. 1920.

Berdnikow: Sur les bactéries du groupe Proteus. Bullet. de l'Institut Pasteur, T. 14, p. 295. 1916.

Berthelot: Recherches sur le Proteus vulgaris considéré comme producteur d'indol. Compt. rend. de l'acad. des sciences, T. 156, p. 641. 1913.

—„— Recherches sur quelques caractères spécifiques du Proteus vulgaris. Compt. rend. de la Société de Biologie, T. 74, p. 575. 1913.

Bieling: Untersuchungen über die veränderte Agglutininbildung mit Ruhrbazillen vorbehandelter Kaninchen. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 28, S. 246. 1919.

Bien: Zum Gebrauche des Alkohol-Fleckfieber-Diagnosticums mit Bac. typhi exanthematici Weil-Felix und zur Erklärung der Reaktion. Wiener klinische Wochenschrift, 1919, S. 115.

—„— Beiträge zur Morphologie und Entwicklung des Bacillus typhi exanthematici (Weil-Felix). Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 36, S. 431. 1923.

Börnstein: Über die Veränderung des Rezeptorenapparates der Proteusbazillen durch chemische und physikalische Eingriffe. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 91, S. 403. 1921.

Braun: Das Wesen der Weil-Felixschen Reaktion auf Fleckfieber. Berliner klinische Wochenschrift, 1918, S. 637.

Braun und Salomon: Über den Fleckfieber-Proteus-Bazillus (Weil-Felix) Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 81, S. 20. 1918.

—„— Die Fleckfieber-Proteus-Bazillen (Weil und Felix). Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 82, S. 243. 1919.

Braun und Schaeffer: Zur Biologie der Fleckfieberproteusbazillen. Zeitschrift für Hygiene. Bd. 89, S. 339. 1919.

Bürgi: Über Bakterienagglutination durch normale Sera. Archiv für Hygiene, Bd. 62, S, 239. 1907.

Čančik; Das Vorkommen der Weil-Felixschen Reaktion bei Fleckfieber vom Balkankriegsschauplatz. Wiener klinische Wochenschrift, 1916, S. 1552.

Cantu: Le Bacillus proteus sa distribution dans la nature. Annal. de l'Institut Pasteur, T. 25, p. 852. 1911.

Citron: Klinische Bakteriologie und Protozoenkunde. 1912.

—„— Die Methoden der Immunodiagnostik und Immunotherapie. 3. Aufl. 1919.

Conradi und Bieling: Über Fehlerquellen der Gruber-Widalschen Reaktion. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1916, S. 1280.

Croner: Laboratoriumsergebnisse von Serumreaktionen bei Fleckfiebererkrankungen unter der polnischen Zivilbevölkerung. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 86, S. 67. 1918.

Csépai: Die Weil-Felixsche Reaktion mit Dauersuspension und einige Beiträge zur klinischen Verwendbarkeit derselben. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 1202.

—„— Beiträge zur Erläuterung der Weil-Felixschen Reaktion. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 1264.

—„— Fleckfieberdiagnosticum oder frische Suspension. Münchener medizinische Wochenschrift, 1919, S. 99.

Dadej und Krahelska: Die Kurve der Weil-Felixschen Reaktion. Münchener medizinische Wochenschrift, 1917, S. 1379.

Deszimirovics: Beitrag zur Frage der Verwertbarkeit eines Fleckfieber-Dauerdiagnosticums. Wiener klinische Wochenschrift, 1918, S. 839.

Dienes: Das Weil-Felixsche Bakterium. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1917, S. 461.

Dietrich: Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion beim Fleckfieber. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1916, S. 1570.

Duhamel et Thieulin: Variations du pouvoir agglutinatif et du pouvoir opsonisant d'un sérum en état de crise colloïdale. Compt. rend. de la Société de Biologie, T. 83, p. 386. 1920.

Elias: Zur Theorie der serologischen Reaktion auf Fleckfieber. Wiener klinische Wochenschrift, 1918, S. 309.

Elkeles: Über den Wert der Agglutinationserscheinungen bei der Diagnosestellung der Typhus-, Paratyphus und Fleckfiebererkrankungen. Medizinische Klinik, 1919, S. 440.

Epstein: Zur Frage der Spezifizität der x-Stämme und der Weil-Felixschen Agglutination bei Fleckfieber. Wiener klinische Wochenschrift. 1918, S, 989.

Epstein, Zur Theorie der Serologie des Fleckfieberblutes und zur Frage der Spezifizität und ätiologischen Bedeutung der x-Stämme. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 81, S. 255. 1919.

Epstein und Morawetz: Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 399.

Fairley: The laboratory diagnosis of typhus fever. Further observations on the value and on the significance of the Weil-Felix-reaction. Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 70, S. 309. 1920—21.

Felix: Die Serodiagnostik des Fleckfiebers. Wiener klinische Wochenschrift, 1916, S. 873.

Felix und Mitzenmacher: Weitere Untersuchungen über den Nachweis der O- und H-Rezeptoren bei Proteus-Stämmen. Wiener klinische Wochenschrift, 1918, S. 988.

Ficai: Osservationi sierologiche sul tifo esantematico. Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 72, S. 496. 1921—22.

Finger und Kollert: Beiträge zur Klärung des Wesens der Weil-Felixschen Reaktion. Wiener klinische Wochenschrift, 1918, S. 270.

Flechseder: Ausschwemmung von Typhusagglutininen durch Fieber verschiedener Herkunft. Wiener klinische Wochenschrift, 1916, S. 637.

Fornet: Immunität bei Typhus. Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. III, S. 837. 2. Aufl. 1913.

Fregonneau: Weisen die in verschiedenen Substraten gefundenen Proteusbakterien biologische Unterschiede auf und welche? Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 43, S. 800. 1909.

Frieber: Beiträge zur Frage der Indolbildung und der Indolreaktionen, sowie zur Kenntnis des Verhaltens indolnegativer Bakterien. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 87, S. 254. 1922.

Friedberger: Über Immunitätsreaktionen mit dem Bazillus Weil-Felix und über seine ätiologische Bedeutung für das Fleckfieber. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1917, S. 1314, 1353 und 1390.

Friedberger und Reiter: Die allgemeinen Methoden der Bakteriologie. Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. I, S. 293. 2. Aufl. 1912.

Friedberger und Schiff: Zur Fleckfieber-Aetiologie. Berliner klinische Wochenschrift, 1921, S. 293.

Fuchs: Referiert nach Dietrich und Gergely.

Fürst: Über Steigerung der Antikörperproduktion durch unspezifische Reizwirkung intravenöser Methylenblauinjektionen. Archiv für Hygiene, Bd. 89, S. 161. 1920.

Gay: Typhusimmunisierung. Weichardts Ergebnisse, Bd. I, S. 231. 1914.

Gergely: Untersuchungsergebnisse mit der Weil-Felixschen Fleckfieberagglutination. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 1266.

Glenn: Variation and carbohydrate metabolism of bacilli of the Proteus group. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 58, S. 481. 1911.

Gotschlich: Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen. Kolle und Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. I, S. 30. 2. Aufl. 1912.

Groot: Recherches sur le Bacterium (Proteus) anindologenes. Annal. de l'Institut Pasteur, T. 32, p. 299. 1918.

Günther: Einführung in das Studium der Bakteriologie. 6. Aufl. 1906.
Hahn und Langer: Über das Verhalten der Immunkörper bei täglich wiederholter Blutentziehung. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 26, S. 199. 1917.
Hamburgr und Bauch: Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaktion. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1917, S. 1130 und 1227.
Hauser: Über Fäulnisbakterien und deren Beziehungen zur Septicämie. 1885.
Hausherr: Beitrag zur Frage der physiologischen Agglutination von Y-Ruhrbazillen. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 87, S. 95. 1922.
Heim: Zur Proteus-Diagnose. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 70, S. 81. 1913.
Hofmann: Die Agglutininbildung nach intravenöser Injektion des Impfstoffes und die Beeinflussung des Agglutinintiters duch unspezifische Proteinkörper. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 93, S. 18. 1921.
Horowitz: Contribution à l'étude du genre Proteus vulgaris. Annal. de l'Institut Pasteur, T. 30, p. 307. 1916.
Horváth: Beitrag zur X_{19}-Frage. Wiener klinische Wochenschrift, 1918, S. 1035.
Jaggi: Über das Wiederaufteten latent gewordener Agglutinine nach parenteraler Einverleibung von Deuteroalbumose oder Natrium nucleinicum. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 36, S. 482. 1923.
Jakobitz: Beobachtungen über Fleckfieber und über die Weil-Felixsche Reaktion. Münchener medizinische Wochenschrift, 1917, S. 1576.
—„— Untersuchungen über die Weil-Felixsche Reaktion mit dem Bazillus X_{19}. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 81, S. 251. 1918.
Jörgensen: Schwankungen des Agglutinationsvermögens des Blutes im Verlaufe des Typhus abdominalis. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 38, S. 475, 556 und 679. 1905.
Jörgensen und Madsen: The fate of typhoid and cholera agglutinins during active and passive immunisation. „Festskrift ved Indvielsen af Statens Seruminstitut", Kopenhagen 1902.
Jötten: Vergleichende Untersuchungen über das kulturelle und serologische Verhalten gewöhnlicher und Fleckfieber-x-Proteusstämme mit besonderer Berücksichtigung ihrer Abspaltungsvarietäten. Berliner klinische Wochenschrift, 1919, S. 270.
Jungmann und Kuczynski: Zur Aetiologie und Pathogenese des Wolhynischen Fiebers und des Fleckfiebers. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 85, S. 251. 1918.
Kasel und Mann: Beiträge zur Lehre von der Gruber-Widalschen Serumdiagnose des Unterleibstyphus. Münchener medizinische Wochenschrift, 1899, S. 581.
Kaznelson: Die Grundlagen der Proteinkörpertherapie. Weichardts Ergebnisse, Bd. IV, S. 249. 1920.
Klieneberger: Klinische und kritische Beiträge zur Differenzierung pathogener „Proteusarten" und Beiträge zur Wertung der „Proteusagglutination". Zeitschrift für Hygiene, Bd. 58, S. 85. 1908.
Kodama: Ein neuer elektiver Nährboden für Choleravibrionen. Centralblatt für Bakteriologie, Orig, Bd. 88, S. 433. 1922.
Kolle und Hetsch: Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten. 5. Aufl. 1919.

Kolle und Schlossberger: Serologische Untersuchungen bei Fleckfieber. Medizinische Klinik, 1917, S. 263.

Kraus und de la Barrera: Studien über Flecktyphus in Südamerika. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 34, S. 1. 1922.

Kruse: Gruppe des Proteus. Flügge, Die Microorganismen, Bd. II, S. 270. 3. Aufl. 1896.

Kutscher: Abdominaltyphus. Kolle und Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. III, S. 1. 2. Aufl. 1913.

Lääkintöhallituksen vuosikertomukset 1895—1922.

Langer: Nochmals: Die Steigerung der Antikörper (Agglutinine) durch Aderlässe. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 31, S. 290. 1921.

Lehmann und Neumann: Atlas und Grundriss der Bakteriologie. 5. Aufl. 1912.

Levin: Coli agglutinins and their course of formation. „Festskrift ved Indvielsen af Statens Seruminstitut", Kopenhagen 1902.

Lewandowski: Ueber Indol- und Phenolbildung durch Bakterien. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1890, S. 1186.

Lisbonne et Carrère: Recherches sérologiques dans un cas de typhus exanthématique. Compt. rend. de la Société de Biologie, T. 82, p. 368. 1919.

Loewenthal und Bertkau: Physiologische Agglutination von Y-Ruhrbazillen. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 83, S. 314. 1919.

van Loghem: Bacterium Proteus anindologenes. Annal. de l'Institut Pasteur, T. 32, p. 295. 1918.

—„— Bacterium (Proteus) anindologenes bei gesunden und kranken Säuglingen. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 82, S. 449. 1919.

van Loghem und van Loghem-Pouw: Beitrag zur Differenzierung der Proteusgruppe (B. proteus anindologenes). Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 66, S. 19. 1912.

Löhr: Die Beeinflussung des Agglutinintiters bei Typhus abdominalis durch unspezifische Reize. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Bd. 24, S. 57. 1921.

Lüdke: Die Behandlung des Abdominaltyphus mit intravenösen Injektionen von Albumosen. Münchener medizinische Wochenschrift, 1915, S. 321.

Mamlok: Beiträge zur Frage der Normalagglutination. Archiv für Hygiene, Bd. 68, S. 95. 1909.

Martini: Bewertung der Weil-Felix-Reaktion in der Seuchenpraxis. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1918, S. 236.

Matthes: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 2. Aufl. 1921.

Meyer: Berliner klinische Wochenschrift, 1921, S. 285.

Meyerhof: Ueber einige biologische und tierpathogene Eigenschaften des Bacillus proteus (Hauser). Centralblatt für Bakteriologie, Bd. 24, S. 18. 1898.

Michaelis: Der Einfluss des Nährbodens auf die Weil-Felixsche Reaktion. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1920, S. 613.

Monziols et Dubourg: Agglutination du Proteus X_{19} dans le typhus exanthématique. Compt. rend. de la Société de Biologie, T. 82, p. 348. 1919.

Much und Soucek: Proteusinfektionen. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1917, S. 1191.

Mühlens und Stojanoff: Beiträge zur Weil-Felixschen Reaktion nebst Beobachtungen über die Gruber-Widal-Reaktion bei Flecktyphus. Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 68, S. 516. 1919.

v. Noorden: Die Leukämie. Mering-Krehl: Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. II, S. 124. 10. Aufl. 1918.

Oettinger: Zur Praxis und Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 80, S. 304. 1918.

Otto: Die Proteus-x-Bazillen und die Weil-Felixsche Reaktion beim Fleckfieber. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1919, S. 817.

Paltauf: Die Agglutination. Kolle und Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. II, S. 483. 2. Aufl. 1913.

Paneth und Schwartz: Agglutinationsstudien bei Fleckfieber. Archiv für Hygiene, Bd. 86, S. 63. 1917.

Papamarku: Beitrag zur Frage der Weil-Felixschen Reaktion und der Paragglutination. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 87, S. 468. 1918.

Popoff: Über den Wert der Agglutinationsreaktionen bei der Diagnosestellung der Typhus-, Paratyphus- und Fleckfiebererkrankungen. Medizinische Klinik, 1918, S. 766.

Prausnitz: Weil-Felixsche Reaktion und x_{19}-Immunserumagglutination. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 84, S. 103. 1920.

Reichenstein und Silbiger: Die Agglutinationskurve der typhösen Erkrankungen und des Fleckfiebers. Münchener medizinische Wochenschrift, 1917, S. 758.

van der Reis: Zur Agglutinabilität des Weil-Felix-Bazillus. Münchener medizinische Wochenschrift, 1919, S. 1077.

Rosenberg: Symptomlos verlaufende Fleckfieberfälle. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1919, S. 971.

v. Rottkay: Ueber eine unter dem Bilde des Typhus abdominalis verlaufende Proteusinfektion mit tödlichem Ausgang. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1910, S. 750.

Sachs: Zur Serodiagnostik des Fleckfiebers. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1917, S. 964.

—„— Zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1918, S. 459.

Sachs und Ritz: Experimentelle spezifische Diagnostik mittels Agglutination, Bakterizidie (Lyse) und Komplementbindung. Kolle und Wassermann: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. III, S. 1. 2. Aufl. 1913.

Sachs und Schlossberger: Untersuchungen über die thermostabilen Rezeptoren der x-Stämme, mit Beiträgen zur Kenntnis der Weil-Felixschen Reaktion. Arbeiten aus dem Königlichen Institut für experimentelle Therapie und dem Georg Speyer-Hause zu Frankfurt a. M. H. 6. 1919.

Salpeter und Schmitz: Beitrag zur Fleckfieberdiagnose. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 85, S. 157. 1918.

Schaeffer: Untersuchungen über Proteusbazillen. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 83, S. 430. 1919.

Schiff: Ein haltbares Präparat zur Fleckfieberreaktion nach Weil-Felix. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1917, S. 1292.

Schiff: Zur Agglutinabilität des Weil-Felixschen Bazillus. Münchener medizinische Wochenschrift, 1919, S. 152.

Schiff und Nathorff: Untersuchungen zur Serologie des Fleckfiebers. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 30, S. 482. 1920.

Schürer und Stern: Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Münchener medizinische Wochenschrift, 1917, S. 886.

Schürer und Wolff: Über die Bedeutung der Proteus-Bazillen beim Fleckfieber. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 82, S. 517. 1919.

Seiffert: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der schwärmenden und nichtschwärmenden Form des Proteus x_{19}. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 30, S. 551. 1920.

—„— Experimentelle Untersuchungen zur Proteinkörpertherapie. Berliner klinische Wochenschrift, 1921, S. 873.

Seyfarth: Die Weil-Felixsche Reaktion bei Malaria und Recurrens und Mischinfektionen dieser Krankheiten mit Fleckfieber. Medizinische Klinik, 1918, S. 1113.

Sick: Über die klinische Verwendung von Blutnährböden, ihren Einfluss auf Immunitätsreaktionen und über das Verhalten der Bakterien (speziell der Tuberkelbazillen) zum Hämoglobin. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 62, S. 111. 1912.

Slavik: Referiert nach Kaznelson.

Smith: Referiert nach Meyerhof.

Soucek: Zur klinischen und serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Münchener medizinische Wochenschrift, 1916, S. 1814.

Starkenstein: Fleckfieberstudien. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 127.

Stäubli: Ueber die Bildung der Typhusagglutinine und deren Uebergang von der Mutter auf die Descendenten. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 36, S. 291 und 441. 1904.

Steensma: Ueber den Nachweis von Indol und die Bildung von Indol vortäuschenden Stoffen in Bakterienkulturen. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 41, S. 295. 1906.

Sterling, Stephan und Kazimiera: Beitrag zur Weil-Felixschen Reaktion. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 972.

Streng: Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss von Temperatur und Alkali auf die Typhus- und Coli-Immunagglutinine und auf die Coli-Normalagglutinine. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 62, S. 281. 1909.

Strümpell: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 19. Aufl. 1914.

Trommsdorff: Zur Frage der Steigerung des Agglutinintiters durch grosse Blutentziehungen. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 32, S. 379. 1921.

Tschipeff und Fürst: Beobachtungen über Paratyphus A in Bulgarien. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1918, S. 769.

Tsukahara: Verlauf der Agglutininbildung bei Infektion normaler und immunisierter Tiere. Zeitschrift für Immunitätsforschung, Bd. 32, S. 410. 1921.

Vitěček: Die klinische Bedeutung der Weil-Felixschen Reaktion. Wiener klinische Wochenschrift, 1916, S. 967.

Weichardt und Schrader: Über unspezifische Leistungssteigerungen (Protoplasmaaktivierung). Münchener medizinische Wochenschrift, 1919, S. 289.

Weil und Felix: Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. Wiener klinische Wochenschrift, 1916, S. 33.

—„— Ueber die Beziehungen der Gruber-Widalschen Reaktion zum Fleckfieber. Wiener klinische Wochenschrift, 1916, S. 974.

Weil und Felix: Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 393.

—„— Weitere Untersuchungen über das Wesen der Fleckfieberagglutination. Wiener klinische Wochenschrift, 1917, S. 1509.

—„— Untersuchungen über die gewöhnlichen Proteusstämme und ihre Beziehungen zu den x-Stämmen. Wiener klinische Wochenschrift, 1918, S. 637.

—„— Merkblatt zur serologischen Fleckfieberdiagnose. Münchener medizinische Wochenschrift, 1918, S. 17.

Weltmann: Die Trübungsreaktion nebst Beobachtungen über die Widal- und Weilsche Reaktion bei Fleckfieber. Wiener klinische Wochenschrift, 1916, S. 573.

Weltmann und Molitor: Ueber die Serumreaktionen bei einem Fall von x_{19}-Infektion (Mischinfektion mit Paratyphus A) in ihrer Beziehung zur Weil-Felixschen Fleckfieberreaktion. Wiener klinische Wochenschrift, 1919, S. 661.

Weltmann und Seufferfeldt: Über Erhöhung der Empfindlichkeit der Weil-Felixschen Reaktion durch Züchtung des x_{19} auf Traubenzuckeragar. Wiener klinische Wochenschrift, 1918, S. 1373.

Werner und Leoneanu: Zur Serologie des Fleckfiebers. Münchener medizinische Wochenschrift, 1918, S. 587.

Wilenko: Zur Diagnostik des Fleckfiebers. Medizinische Klinik, 1918, S. 111.

Wilson: The Wilson-Weil-Felix-reaction in typhus fever. Centralblatt für Bakteriologie, Refer., Bd. 71, S. 499. 1921.

Wirgin: Ueber den Einfluss des Aethylenalkohols auf die Bildung von agglutinierenden Stoffen bei Kaninchen. Centralblatt für Bakteriologie, Orig., Bd. 38, S. 200. 1905.

Wolff: Zur Kenntnis von der Verbreitung agglutinabler Proteusstämme des Typus x_{19} (Weil und Felix). Berliner klinische Wochenschrift, 1919, S. 483.

—„— Untersuchungen über Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion und die Verwendbarkeit erhitzter Bazillenaufschwemmungen zur Fleckfieberdiagnose. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 89, S. 363. 1919.

—„— Die Theorie der Weil-Felixschen Reaktion. Berliner klinische Wochenschrift, 1920, S. 824.

—„— Weitere Untersuchungen über die Verbreitung der durch Fleckfieberserum agglutinablen Proteus (x)-Stämme. Centralblatt für Bakteriologie, Bd. 89. S. 225. 1922.

—„— Die Theorie, Methodik und Fehlerquellen der Weil-Felixschen Reaktion. Weichardts Ergebnisse, Bd. V, S. 532. 1922.

Zeiss: Die Züchtung des spezifischen Proteusstammes x_{19} bei Fleckfieber. Archiv für Hygiene, Bd. 87, S. 246. 1918.

—„— Das Bacterium vulgare (Proteus) Hauser. Weichardts Ergebnisse, Bd. V, S. 698. 1922.

Zlocisti: Die Weil-Felix-Fleckfieberreaktion und ihre klinische Bedeutung. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 85, S. 197. 1918.

—„— Epidemiologie und Diagnostik des Fleckfiebers. Weichardts Ergebnisse, Bd. IV, S. 100. 1920.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorwort.

Einleitung 1

I. Die x_{19}-Agglutination durch Sera nichtfleckfieberkranker Menschen, normaler und immunisierter Kaninchen.

a) Die x_{19} Agglutination durch Sera nichtfleckfieberkranker Menschen unter Anwendung des gewöhnlichen lebenden x_{19}..... 4

b) Die x_{19}-Agglutination durch Sera nichtfleckfieberkranker Menschen unter Anwendung der O- und H-Formen..... 22

c) Die x_{19}-Agglutination durch nichtspezifische Sera des Kaninchens unter Anwendung des gewöhnlichen x_{19} und der O- und H-Formen. 32

d) Das agglutinatorische Verhalten erwärmter und formalinisierter x_{19}-Bazillen- und Traubenzucker, Karbol- und Blutagarkulturen bei Sera nichtfleckfieberkranker Menschen und immunisierter Kaninchen. 34

e) Der Verlauf der nichtspezifischen x_{19}-Agglutination. 47

f) Die Form des x_{19}-Agglutinates. 49

II. Das Verhalten der x-Stämme und der übrigen Proteus vulgaris-Stämme.

a) In kultureller Hinsicht. 51

b) In agglutinatorischer Hinsicht. 63

III. Die Thermoresistenz der Agglutinine der x_{19}-Immunsera des Kaninchens unter besonderer Berücksichtigung der O- und H-Formen. 83

IV. Die Einwirkung nichtspezifischer Injektionen auf die x_{19}-Immunagglutinationskurve. 90

Schlussfolgerungen. 113

Literaturübersicht. 117